

ことがあり、測定者内誤差も無視できないことから、熟練した同一測定者が行えるようにする必要があります。日常臨床では、得られた身体計測値は JARD 2001 を参照しながら評価することが多いことから、最近では、JARD 2001 が定められた際に用いられたときと同じ計測器具と測定方法に基づいて計測されることが多い（詳細は文献 5 を参照されたい）。

■計測器具

計測位置の決定や周囲長の計測には通常のメジャーでも可能ではあるが、計測時にクロスしないようにバックルが施され、中点を簡便に決定可能な工夫がなされているインサーテープ（ダイナボット・栄養アセスメントキット）（図 2 左）がたいへん便利である。また、皮下脂肪の計測にはハーペンデン式キャリパーや栄研式皮下脂厚計〔ヤガミ（株）〕が用いられていたが、皮下脂肪をつまむ力の具合による計測値の再現性に問題があることから、筆者らの施設ではアディポメータ（ダイナボット・栄養アセスメントキット）（図 2 右）を用いている。計測時には圧力線が一直線になる位置まで皮下脂肪を直角にはさんだときの計測値を読み取る。

■測定と算出方法

上腕周囲長（arm circumference：AC）と TSF を利き腕の反対側上腕の中点で測定し、AC から算出した MAC と TSF の値をもとに図 3 に示す式を用いて AMA および AFA を算出する。この算出式は、上腕断面を円とみなし、骨の太さを一定と仮定した理論上の上腕断面をモデルとしている。

1) 上腕周囲長（AC）

利き腕の反対側の上腕中点（肩甲骨の肩峰突起と尺骨肘頭との中点）（図 4 左）で上腕周囲長を測定する（cm）。計測位置の決定の際には肘を 90° に曲げて行い（図 4 中央）、計測時には体幹に沿って伸ばした状態とする（図 4 右）。インサーテープで皮膚を圧迫しない程度に締めた後にわずかにゆるめ、テープが自然にゆるんだ位置で 0.1 cm の近似値まで正確に目盛りを読むことがポイントである。計測は 2 回行い、誤差が 5 mm 以内の場合にその平均値を記録する。

2) 上腕三頭筋皮下脂肪厚（TSF）

AC を測定した部分の皮下脂肪厚を測定する（mm）。成書により被測定者の姿勢や肘の角度は異なるが、JARD 2001 作成の際には、AC を計測した腕を上にした側臥位とし、肘

図 2 身体計測に使用する計測器具

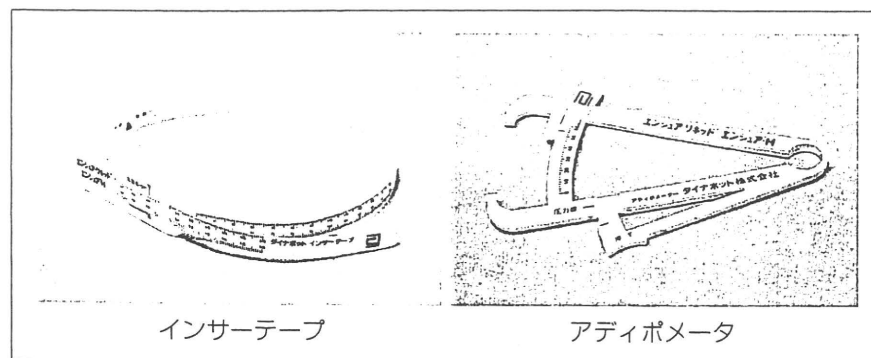


図3 上腕筋围 (AMC) および上腕筋面積 (AMA) の求め方

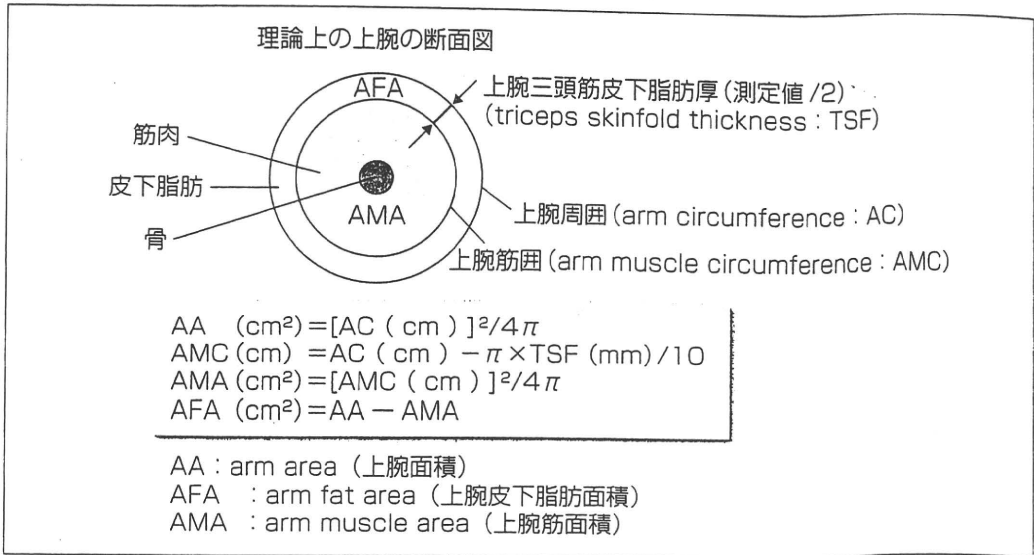


図4 上腕中点の決定と上腕周囲長 (AC) の測定



(文献5より)

関節を体幹に沿って伸ばした体勢で計測している (図5左)。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た後に、アディポメータの口を脂肪層に垂直にあて (図5右)、圧力線が一直線になるまではさんで3秒後に計測値2mmの近似値まで正確に読みとることが大切である。ACと同様に計測は2回行い、誤差が4mm以内の場合にその平均値を記録する。

3) 上腕筋围 (AMC)

AC, TSF を測定した部分での上腕筋周囲径の理論値であり、図3に示す計算式から算出する。

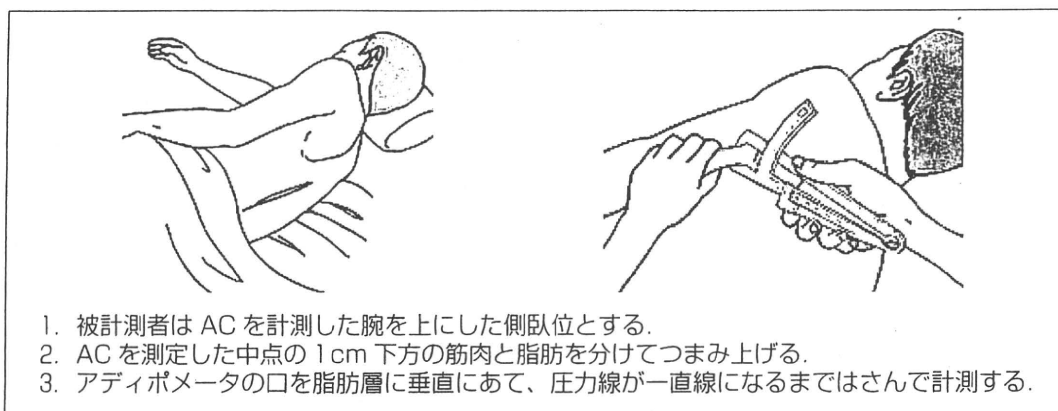
4) 上腕筋面積 (AMA)

AMCと同じ部位での上腕筋断面積の理論値であり、図3に示す計算式で算出する (cm²)。JARD2001では骨の面積を無視したモデルを採用しているが、除骨AMAは、男性ではAMAから10を減じ、女性では65を減じる⁶⁾。

5) 上腕皮下脂肪面積 (AFA)

AMC, 上腕筋断面積と同じ部位での皮下脂肪面積の理論値であり、ACから算出した上腕面積 (arm area : AA) とAMAの差として算出する (cm²)。

図5 上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF) の測定



(文献 5 より)

上述したように、いずれの測定値も組織水分量に大きく影響を受けることから、浮腫や脱水を認める患者では測定値の解釈には十分な注意が必要であり、極度の肥満者あるいは痩せた者では TSF の測定は適さない。

文献

- 1) Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, et al. JPEN 1977; 1: 11-22.
- 2) 三輪佳行, 森脇久隆. 身体計測: 今後の課題. 栄養評価と治療 2002; 19(suppl): 38-41.
- 3) 身体計測基準値検討委員会. 日本人の新身体計測基準値. 栄養評価と治療 2002; 19(suppl): 45-81.
- 4) 杉山みち子, 弥津ひかる. 新身体計測基準値と ADL. 栄養評価と治療 2002; 19(suppl): 29-32.
- 5) 青柳清治, 有澤正子. 計測器具と測定方法. 栄養評価と治療 2002; 19(suppl): 12-19.
- 6) Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and elderly. Am J Clin Nutr 1984;40:808-819.

* * *

臨床栄養別冊

The Japanese
Journal of
Clinical Nutrition

JCNセレクト 2

ワンステップアップ

栄養アセスメント

基礎編

Nutritional
Assessment

●監修

井上善文
雨海照祥
佐々木雅也

●責任編集

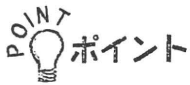
雨海照祥

医歯薬出版株式会社

血清アルブミン, RTP

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

遠藤龍人 *Endo, Ryujin* 鈴木一幸 *Suzuki, Kazuyuki*



- ・血清 Alb 値と RTP は、栄養状態以外の病態や基礎疾患の影響を受ける非特異的な栄養指標であることに留意すべきである。
- ・血清 Alb 値は慢性疾患や代謝変動が遅い患者の栄養状態や予後評価指標として有用であり、蛋白代謝と病態を長期的に把握しながら絶対値もしくは長期的な推移でとらえるべき静的栄養評価 (static nutritional assessment) の指標と位置づけられる。
- ・RTP は Alb と比較して半減期が短いため、日単位 (RBP)・数日単位 (TTR) もしくは週単位 (Tf) での栄養不良のスクリーニング指標として有用である。その変化率からも栄養療法の効果判定をリアルタイムに行えることが特徴であることから、蛋白代謝の動的栄養評価 (dynamic nutritional assessment) の指標と位置づけられる。

栄養アセスメントにおけるその指標の意義

血清アルブミン (Albumin : Alb) や Rapid turnover protein (RTP) は栄養アセスメントにおける客観的栄養評価 (objective data assessment : ODA) の指標として今日では広く用いられているが、測定値の解釈にあたっては生体内におけるおのおのの動態を理解することが大切である。いずれも肝臓において合成される蛋白であり、「合成」、「代謝亢進や崩壊」、「体内分布」、「体外への漏出」の4つの因子によって調節されていることから、栄養状態以外のさまざまな病態や基礎疾患 (肝の合成能、外傷や感染症などの局所性または全身性炎症) の影響を受ける非特異的な栄養指標であることに留意すべきである¹⁾。

■アルブミン

血清 Alb (分子量約 66,000) は血清蛋白の約 60% を占め、肝細胞で特異的に合成される。半減期は約 14~21 日と長く、①血漿膠質浸透圧の保持、②生体内におけるアミノ酸供給源、③生体内輸送物質 (銅や亜鉛などの金属イオン、ビリルビン、胆汁酸、遊離脂肪酸、薬物などの外来性物質)、④飢餓時の貯蔵蛋白質などの多彩な生理機能を担っている。生体内の Alb が減少するとこれらの生理機能の低下をきたすため、腹水や浮腫をはじめとするさまざまな臨床徴候を呈する。

Alb の合成は、肝の合成能、漏出、感染、炎症などにより影響されることから、栄養障害以外のさまざまな病態下で低下する²⁾。感染や手術などのストレス存在下では、炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α など) が増加するため、C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP) の合成を促進する一方で、Alb の合成は抑制され、分解が促進されて結果として Alb 値が低下する (stress-induced hypoalbuminemia)。

表1 血清アルブミン値が異常を示す病態

■ 先天的欠乏	先天性無アルブミン血症
■ 後天的欠乏	
① 原料の供給不足	栄養障害, 吸収不良症候群
② 合成低下	急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変
③ 体外へ漏出	ネフローゼ症候群
④ 異化亢進	急性炎症性疾患, 慢性消耗性疾患外傷, ストレス, 発熱
■ 後天的増加?	
	血液濃縮などで見かけ上増加する以外はない
■ 異常アルブミン血症 (一過性)	

血管外には血管内の1.5～2.0倍以上のAlbがプールされて相互に平衡状態を保っており(血管内に30～40%, 血管外に60～70%), 血中のAlbが減少すると血管外プールからAlbが血管内に移動するため, 血中Alb濃度の低下が補正される。また, 炎症性サイトカインは血管内皮細胞の透過性を高め, Albの血管外移行が促進することが知られている。血清Alb値は蛋白摂取量の減少にともなう合成低下や異化亢進による蛋白栄養状態の指標として比較的長期間の栄養状態の評価指標(静的栄養アセスメント)として有用であり, 測定簡便性からも汎用されているが, 上述のように, 多くの要因(半減期, 手術・侵襲・炎症などのストレス, 体内分布など)によって影響を受ける(表1)。また, 短期間の代謝変動を把握するには鋭敏さに欠け, 栄養管理の有効性判定やモニタリング指標としては適当ではない。

■ Rapid turnover protein (RTP)

前述のAlbの半減期は比較的長いので, 短期間で発症した栄養障害の判定や, 現在行っている栄養管理の有効性をリアルタイムに判定する指標としては限界がある。RTPはAlbに比して半減期が短く, 血管外プールも少ないことから, 周術期や侵襲下における鋭敏な栄養指標としてその意義が最近注目されており, 通常は半減期の差から, 血清Albは長期的な栄養指標として, RTPは比較的短期的な栄養指標として利用されることが多い。RTPにはトランスサイレチン(transthyretin: TTR), レチノール結合蛋白(retinol binding protein: RBP), トランスフェリン(transferrin: Tf)などが含まれるが, Albと同様にいずれも栄養障害に特異的ではなく, 炎症などの栄養障害以外の病態に大きく影響を受けることから, 測定値の解釈には十分な注意が必要である。

トランスサイレチン(TTR)は, 血清蛋白電気泳動でAlbより陽極に泳動されることからプレアルブミン(prealbumin: PA)ともよばれていた。おもに肝臓で合成され(ほかに脳脈絡叢, 網膜などで生成), 半減期約2日の蛋白(分子量約55,000)であり, 甲状腺ホルモンサイロキシン(thyroxine: T4)を運搬することから, その機能によりトランスサイレチンとよばれている。同じRTPであるレチノール結合蛋白と複合体を形成し, 腎臓からのレチノールの漏出を防ぐというはたらきも有している。TTRは必須アミノ酸であるトリプトファンを分子内に4個含み, 体内プールも少ないため, 蛋白合成や栄養状態の変動をすみやかに反映する優れた指標であるとされている³⁾。肝での合成が肝不全末期まで比較的保持されることや脱水やビタミン欠乏の影響を受けないことも特徴である。一方で, ネフローゼ症候群や甲状腺機能亢進症, 副腎皮質ステロイドや経口避妊薬(エストロゲン)使用時には産生が亢進するために高値を示し, 亜鉛欠乏症では血中

濃度が低値を示す。

レチノール結合蛋白 (RBP) は、半減期が約 12 時間と短く、ビタミン A の代謝産物であるレチノールと結合して網膜などに運搬する役割を担っている。肝臓で合成され (分子量 21,000)、レチノールとともに血中に分泌された後、TTR と複合体を形成して循環しているため腎糸球体から濾過されにくい性質をもつ。標的末梢組織にレチノールを供給したのち、TTR から解離するために糸球体から濾過され、近位尿細管から再吸収されて異化を受ける。ビタミン A 欠乏症では血中への分泌が抑制されるために血中濃度が低下する。一方、腎不全では糸球体濾過の低下や尿細管における分解が低下するために RBP は増加することが知られている。

トランスフェリン (Tf) は、半減期約 8 日の鉄結合性糖蛋白 (分子量約 80,000) であり、おもに肝臓で生成される。Tf1 分子は 2 個の鉄イオン (Fe^{3+}) と結合し、鉄を骨髄に運搬する役割を担っている。Tf の肝臓での産生は、貯蔵鉄の量や蛋白同化ホルモン投与に影響され、半減期が比較的長いことから、栄養障害のモニタリング指標としての意義は他の RTP に比較すると乏しい。

これらの RTP はいずれも負の炎症マーカーであるという性質を備えていることから、血清濃度の測定値の低下が炎症によるものなのか、栄養障害を反映するものなのかを鑑別するために CRP を同時に測定することが推奨されており、基礎疾患 (肝疾患や炎症、甲状腺機能異常、腎疾患など) や薬物使用 (ステロイド治療など) の有無も考慮しながら、総合的に栄養状態を把握することが大切である。

指標のどこをみるのか

前述のように、血清 Alb は栄養障害リスクと感染症などの異化亢進リスクの両者を反映し、複数の要因 (半減期、手術・侵襲・炎症などのストレス、体内分布など) によって影響を受けるが、栄養障害のスクリーニング指標のほか、疾患の長期的な予後や合併症発生リスク、死亡率の指標としても用いられる。また、肝細胞で特異的に生成されることから、慢性肝疾患における肝硬変の存在診断やその重症度判定の指標 (Child-Pugh 分類) としても頻用されている (表 2)。したがって、血清 Alb 値は慢性疾患や代謝変動が遅い患者の栄養状態や予後評価指標として有用であり、蛋白代謝と病態を長期的に把握しながら絶対値もしくは長期的な推移でとらえるべき静的栄養評価 (static nutritional assessment) の指標と位置づけられる。

一方の RTP は Alb と比較して半減期が短いため、日単位 (RBP)・数日単位 (TTR) も

表 2 肝硬変の重症度分類 (Child-Pugh 分類)

項目	1	2	3
T.Bil. (mg/dl)	< 2.0	2.0 ~ 3.0	> 3.0
Alb (g/dl)	> 3.5	2.8 ~ 3.5	< 2.8
PT* (活性)	> 80%	50 ~ 80%	< 50%
腹水	なし	少量	中等量
脳症	なし	軽度 (I ~ II)	重症 (III ~ IV)

* : 原著では時間延長 (秒) で表示されているが、わが国の実際に合わせて活性値で表示。
総合評価は、グレード A : 5 ~ 6 点, B : 7 ~ 9 点, C : 10 ~ 15 点として判定。

しくは週単位 (Tf) での栄養不良のスクリーニング指標として有用であるとともに、その変化率からも栄養療法の効果判定をリアルタイムに行えることが特徴であることから、蛋白代謝の動的栄養評価 (dynamic nutritional assessment) の指標と位置づけられる。

計測方法と計測時の注意点

日常診療における血清 Alb の測定は、Alb と色素が結合することを利用した色素結合法が主流であるが、EID 法などの免疫学的測定法、電気泳動法がある⁴⁾。色素法には、ブロムクレゾール・グリーン法 (bromocresol green method: BCG 法) とブロムクレゾール・パープル法 (bromocresol purple: BCP 法)、BCP 改良法の3つの測定法があるが、同一検体を用いても測定法により測定値が異なることを念頭に置く必要がある (表3)。BCG 法と BCP 法による測定値の差は比較的軽微ではあるが、患者の病態により測定値に差が出ることもある。BCG 法では、グロブリン分画や CRP との交差反応性によって Alb 値を過大評価する可能性がある。一方の BCP 法は腎不全患者や黄疸をともなう患者 (δ -ビリルビンが高値の患者) では過小評価する可能性がある⁵⁾。また、蛋白電気泳動では、色素とアルブミンの結合が他の蛋白成分に比して高いために過大評価することが知られている。したがって、肝疾患患者においては BCG 法が推奨されている⁶⁾。

また、血清 Alb 値は、「採血体位」の違いにより変動し、臥位よりも立位や運動後に高値を示す。採血体位の違いによる Alb 値の変動には血管内の「静水圧」が関係しており、立位では血管内の静水圧は上昇するために血漿が血管内から細胞間質に移動し、結果として血管壁を通過できない Alb は見かけ上濃縮された状態になる。また、Alb は組織内プールが大きいいため、体動により循環血漿中に放出されることも変動の要因となる。したがって、経時的に厳密な値の変化を観察する場合には、採血を「早朝空腹時」に統一する必要がある (図1)。

一方の RTP は、抗原抗体反応による混濁物に光を反射させて散乱強度を測定する NIA 法 (nephelometry immunoassay) や透過率を測定する TIA 法 (turbidmetry immunoassay) による血清定量法が主流であり、いずれも数日間の冷蔵保存 (4℃) であれば安定した測定値が得られる。TTR および RBP は日内変動や運動負荷の影響は比較的少ないものの、Tf では日内変動 (早朝に高値) を有し、TTR と RBP の NIA 法による測定では、IgM 型リウマトイド因子 (RF) 陽性患者において高値を示す症例があることに留意する。女

表3 色素法によるアルブミン測定の特徴

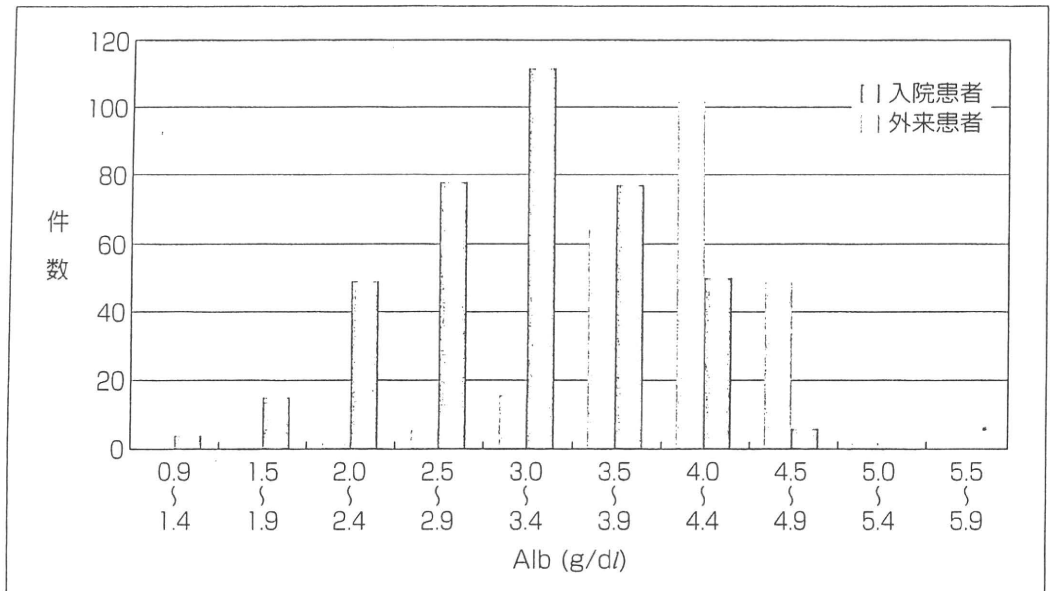
	グロブリン分画との反応	胆紅素・ビリルビンとの反応	特徴
BCG 法	一部反応	HMA = HNA	・アルブミン以外の蛋白質 (グロブリン分画や CRP) と交差反応
BCP 法	反応せず	HMA < HNA	・血清保存や温度依存性の測定値の上昇 ・ビリルビン、乳びの影響 ・アルブミン中の HMA の比率が低下する病態 (腎不全、肝疾患) で高値を示す。
BCP 改良法	反応せず	HMA = HNA	・アルブミン結合物質 (δ -ビリルビンなど) の影響を受けにくい ・ヘパリンによる影響が少ない。

HMA: ヒトメルカプトアルブミン (還元型アルブミン)

HNA: ヒトノンメルカプトアルブミン (酸化型アルブミン)



図1 入院患者と外来患者におけるアルブミン値の分布(岩手医科大学附属病院 2009年10月26日)



入院患者のアルブミン値は低値側に多く分布している。

疾患や重症度の補正が必要であるが、影響する要因として「採血体位」が指摘されている。

(臨床検査医学講座 三浦吉範氏より供与)

性ホルモン（エストロゲン）は肝における RTP の合成促進作用を有することから、測定値を解釈する際には、性差や経口避妊薬などの薬物使用歴にも注意する必要がある³⁾。

文献

- 1) 中屋 豊. アルブミンは栄養評価の指標として適切か?. 日本病態栄養学会誌 2008; 11: 127-134.
- 2) 矢田 豊, 渡辺明治. 血清アルブミンの臨床的意義. 臨床検査 2004; 48: 513-519.
- 3) 伊藤喜久. プレアルブミン(トランスサイレチン)の測定と臨床的意義. In: 渡辺明治, 編. 臨床アルブミン学: メディカルビュー社; 1999. p79-87.
- 4) 大沢 進. 測定法. In: 渡辺明治, 編. 臨床アルブミン学: メディカルビュー社; 1999. p65-77.
- 5) 杉本良三. 血清アルブミン定量法. 臨床検査 2004; 48: 537-544.
- 6) Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem 2000;46:2027-2049.

*

*

*

消化器疾患 最新の治療

編集

菅野健太郎 自治医科大学

上西 紀夫 公立昭和病院

井廻 道夫 昭和大学

2011
|
2012

南江堂

反復性肝性脳症

10. 肝硬変

遠藤 龍人・鈴木 一幸

肝性脳症（肝性昏睡）は重篤な肝疾患時に生ずる意識障害を主とする精神神経症状であり，見当識障害あるいは異常行動などの軽度の意識障害から刺激を加えてもまったく反応しない深昏睡に至るまで広く包含される徴候である。肝硬変にみられる肝性脳症の病態形成には，肝細胞機能障害と門脈-大循環短絡の2つの要因が相互に密接に関連しており，臨床的には肝細胞障害の要因が強いタイプ（末期型，持続型）と門脈-大循環短絡の要因が強いタイプ（慢性再発型，間欠型）に分類される¹⁾。治療効果や予後は肝細胞障害（肝機能不全）の程度に左右されることから，脳症の発現時の肝の重症度判定がきわめて重要である。

診断と検査

A

肝性脳症の診断は，肝疾患の既往，肝機能異常，高アンモニア血症を含む臨床検査成績，腹部画像検査（超音波，CT）および精神神経症状などから他疾患を鑑別しつつ総合的になされる。肝硬変では，消化管出血，便通異常（とくに便秘），感染症，鎮痛薬・鎮静薬・睡眠薬の過剰投与，利尿薬の過剰投与あるいは腹水の大量排液などによる電解質アンバランスなどによりアンモニア産生増加あるいはアンモニア毒性が増強し，肝性脳症を惹起する。

肝硬変患者の臨床徴候として，意識障害，手指振戦，肝性口臭を認める場合には，ただちに血中アンモニアの測定を行う。同時に，他の代謝性疾患（糖尿病性昏睡，低血糖，尿毒症性昏睡，電解質異常，先天性尿素サイクル異常症など），頭部外傷による硬膜下血腫，急性アルコール中毒およびアルコール離脱症候群（振戦，せん妄，Wernicke脳症，Korsakoff脳症）なども考慮して鑑別診断を行う必要がある。また，Ⅱ～Ⅲ度の脳症を伴う場合には，羽ばたき振戦（flapping tremor, asterixis）が観察されることが多く，脳波検査に

おいては左右対称性でびまん性の徐波化や三相波も認められる。ただし，静脈血中のアンモニア値は昏睡度と必ずしも相関しないため，採血時期や検体処理，測定法と基準値などを確認しながら，得られた測定値を解釈する必要がある。

治療の一般方針

B

治療に際しては，肝疾患の臨床病型や肝細胞障害の程度を十分把握することが治療効果を高める上で重要である。治療の基本は，アンモニアを中心とした中毒物質の除去とアミノ酸を始めとする代謝異常の是正であるが，薬物治療は誘因除去や栄養管理などの一般療法と並行して行うべきである。また，肝硬変では腎機能障害や糖尿病を合併していることが多いことから，電解質や血糖値のモニタリングを頻回に行うことも大切である。

基本方針の立て方

a. 誘因の除去

肝硬変の代表的な誘因として食事蛋白質の過剰

TOPICS わが国と欧米との治療法の差異

2009年に欧州静脈経腸栄養学会（European society of parenteral and enteral nutrition: ESPEN）から公表された静脈栄養に関するガイドラインによれば，脳症Ⅲ～Ⅳ度の患者に対してBCAA輸液製剤が推奨されているものの，Ⅱ度以下の例には標準組成のアミノ酸輸液が推奨され，非蛋白カロリー源として脂肪乳剤を積極的に使用することが明記されている。投与熱量や栄養組成については個々の症例に応じた対応が必要であり，栄養療法に関する質の高い臨床研究の実施とわが国独自の栄養ガイドラインの作成が望まれる。

A) Plauth M et al: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. Clin Nutrition 28: 436-444, 2009

摂取, 消化管出血, 便秘, 感染症, 鎮痛薬・鎮静薬・睡眠薬の過剰投与, 利尿薬の過剰投与や腹水多量廃液による電解質アンバランスがあり, これらによりアンモニア産生増加やアンモニア毒性が増強して肝性脳症が惹起される. 間欠型では約70%の例に何らかの誘因を認めるとされているが, 近年の内視鏡的治療の進歩と普及に伴い消化管出血による脳症は減少し, 誘因が明らかでない脳症が増加している. 増悪因子として低酸素血症, 循環不全, 低血糖, 低血圧, 電解質異常 (とくにナトリウム, カリウム, マグネシウム), 低アルブミン血症などがあり, それらに対する対策も並行して行う.

b. 栄養管理

腸管内で発生するアンモニアなどの中毒物質の大部分は食事蛋白に由来することから, 門脈-大循環短絡を有する肝硬変では蛋白過剰摂取により容易に肝性脳症を発症する蛋白不耐症の病態にある. したがって, 適切な誘因対策と栄養療法が, 蛋白-エネルギー代謝障害やQOL・長期予後を改善するための基本である²⁾. 昏睡極期 (脳症Ⅱ度以上) または経口摂取不能 (食道静脈瘤破裂など) の際には基本的には絶食とし, 糖質を中心とした静脈栄養管理を行い, アミノ酸製剤は分岐鎖アミノ酸 (blanched-chain amino acid: BCAA) を多く含有し, 芳香族アミノ酸 (aromatic amino acid: AAA) を少なく配合した特殊組成アミノ酸輸液製剤を用いる. 脳症が覚醒して経口摂取が可能になった時点で後述する肝不全用経腸栄養剤に切り換え, 徐々に低蛋白食を上乗せする.

㊦ 薬物療法

a. 合成二糖類

腸管でのアンモニアの生成および吸収を抑制する目的で使用. 本剤のアンモニア低下機序として, 大腸内および糞便のpH低下によるアンモニア産生と吸収の抑制, 腸内細菌自身のアンモニア利用の亢進, 腸管運動亢進や浸透圧性緩下作用による腸管内容物の通過時間短縮などが考えられている³⁾.

投与経路として経口・胃管内投与, 注腸投与があるが, 通常は経口投与し, 血液アンモニア濃度と便の性状 (軟便で日に2回程度を目安) を参考に投与量を決める. ラクツロースに比べ, ラクテ

ール水和物は甘味が抑えられ服用しやすく, 下痢や腹部膨満が少ないことから, コンプライアンスが比較的良好である. 経口摂取が困難な場合は, ラクツロースの高圧浣腸を行う. 注腸投与の最大の利点は速効性の効果が期待される点にあり, 便秘や消化管出血による高アンモニア血症に対してとくに有効である.

処方例

①経口または胃管内投与

- ラクツロース (600 mg/mL シロップ) 1日 30~60 mL, 1日3回
- ラクツロース (6g・9g末・P) 1日3~6包, 1日3回
- ポルトラック (6g 原末) 1日3~6包, 1日3回

②注腸投与

- ラクツロース (600 mg/mL シロップ) 1回 50~100 mL を同量ないし2倍量の微温湯に混ぜて浣腸, 1日1~3回 (保険適用外)

b. 非吸収性抗菌薬 (保険適用外)

腸管内のアンモニア産生菌であるグラム陰性桿菌の増殖抑制, 小腸内のグルタミン分解によるアンモニア産生抑制を目的に投与する. 原則として, 合成二糖類で高アンモニア血症が改善されない場合に併用し, 長期投与による副作用や薬剤耐性, 保険上の制約を考慮して, なるべく短期間の使用に留める.

処方例

- カナマイシン (250 mg カプセル) 1日8~16カプセル, 1日3~4回
- 硫酸ポリミキシンB (100万単位錠) 1日3~6錠, 1日3回. 抗エンドトキシン作用あり
- 塩酸バンコマイシン (散) 1日2g, 1日2~3回. バクテロイドなどの嫌気性菌を特異的に抑制

c. 特殊組成アミノ酸製剤

アンモニアは脳・骨格筋でグルタミンが生成される過程で代謝されるが, 共役的にBCAAが酸化を受ける. 肝硬変ではBCAAの消費が亢進するために血漿BCAA濃度は低下し, 高アンモニア血症を助長するという悪循環をきたす. 血漿BCAA濃度の低下には門脈-大循環短絡も関与する. さらに, 血漿BCAAの低下はAAAの脳内

への移行を促進し、結果として偽性神経伝達物質の増加をもたらす。したがって、BCAAの補充は肝性脳症治療として重要であり、長期的な経口投与による窒素平衡維持や低アルブミン血症などの蛋白代謝異常の改善も期待できる。

輸液製剤は、慢性再発型では速効性の意識覚醒効果を示すことが多いが、肝細胞障害の要因が強い末期型での効果は一過性であり、逆に高アンモニア血症や脳症の悪化をきたす可能性もあり、過剰投与は避ける必要がある。

肝不全用経腸栄養剤はBCAAとともに糖質、蛋白質、脂質、ビタミン、ミネラルなどをバランス良く配合した製剤であり、肝性脳症が覚醒して経口摂取が可能になった時点で輸液製剤より切り替えて使用し、標準体重当たり0.5~0.7 g/kgの低蛋白食とともに本剤を継続投与する。

処方例

① 肝性脳症発症時

- ・ アミノレバン (200・500 mL 注) 1回 200~400 mL, 1日 1~2回
 - ・ モリヘパミン (200・300・500 mL 注) 1回 200~400 mL, 1日 1~2回
- いずれも 100~250 mL/時の速度で緩徐に点滴静注

② 肝性脳症覚醒後・再発防止

- ・ アミノレバン EN (50 g, 208 kcal 配合散) 1日 2~3包, 1日 2~3回
- ・ ヘパン ED (80 g, 310 kcal 末) 1日 1~2包, 1日 1~2回

食事摂取不十分なときは肝不全用経腸栄養剤を継続。食事摂取が十分なときはリーバクト (4 g 配合顆粒) 1日 3包, 1日 3回に変更・継続

d. 亜鉛製剤

肝臓の尿素回路におけるオルニチントランスカルバミラーゼ活性や骨格筋のグルタミン合成酵素の活性を維持する目的で酢酸亜鉛 (1日 600 mg) ないしは硫酸亜鉛 (1日 300 mg) を経口投与する。肝性脳症に対する単独治療としての有効性は明らかにされていないことから、蛋白制限食や合成二糖類などの治療不応例に対する併用療法の1つとして位置付けられる。胃潰瘍治療薬として広く使われているポラプレジンク (プロマック) は調剤の必要がなく、消化器症状も少ないことから継続的な補充に適している (保険適用外)。

e. GABA-BZ 受容体拮抗薬

肝性脳症では GABA-ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体複合体に異常が見られるとの報告に基づき、GABA-BZ 受容体拮抗薬 (フルマゼニル) の投与が試みられている。しかし、覚醒効果については必ずしも一定の評価は得られていない。

その他の治療法

難治性で肝性脳症を繰り返す症例では、門脈-大循環短絡の要因が強いタイプでは経門脈的側副血路路塞栓術 (PTO), バルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) などを考慮する。一方、肝細胞障害の要因が強いタイプでは肝性脳症の改善効果は認めるものの予後の改善を得るのは困難であり、肝移植が最終的な治療法となる [平成 16 年 (2004 年) から保険適用]。肝移植までの bridge use として血漿交換や血液濾過透析などが併用される場合もある。

生活指導

C

肝性脳症が改善した例では、再発予防や QOL 維持のため食事指導を含めた生活指導が重要となる。食事指導では BCAA 製剤の服用や分割食・就寝前軽食摂取療法 (late evening snack: LES) の導入を考慮した栄養療法を管理栄養士の協力の下に行う。肝不全用経腸栄養剤は 1 包約 200~300 kcal あるため、食事の総カロリーからその分を減らすよう指導する。繊維の多い食物を摂取するとともにラクツロースの量を調節し、必要に応じて緩下剤も併用して便通をコントロールする。また、適度な有酸素運動を推奨して筋肉量の維持に努めるとともに睡眠・覚醒のリズムを整え、入眠導入剤の処方ではできるだけ控える。

参考文献

- 1) Ferenci P et al: Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35: 716-721, 2002
- 2) Plauth M et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 25: 285-294, 2006
- 3) 鈴木一幸: 高アンモニア血症の治療法 (二糖類). 医科アンモニア学, 渡辺明治ほか (編), メディカルレビュー社, 東京, p258-269, 1995

雜 誌

HEPATOLOGY

Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: A one-year prospective trialHidekatsu Kuroda,* Akira Ushio,* Yasuhiro Miyamoto,* Kei Sawara,* Kanta Oikawa,* Kazuhiro Kasai,* Ryujin Endo,* Yasuhiro Takikawa,* Akinobu Kato[†] and Kazuyuki Suzuki**Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Iwate; and [†]Department of Internal Medicine, Morioka Municipal Hospital, Morioka, Japan**Key words**

branched-chain amino acid, hepatocellular carcinoma, indirect calorimetry, liver cirrhosis, malnutrition, quality of life, radiofrequency ablation.

Accepted for publication 8 February 2010.

Correspondence

Dr Hidekatsu Kuroda, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Uchimaru19-1, Morioka, Iwate 020-8505, Japan. Email address: hikuro@iwate-med.ac.jp

Abstract**Background and Aim:** This prospective control study examined whether supplementation with branched-chain amino acid (BCAA)-enriched nutrients can help maintain and improve residual liver function and nutritional status in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after radiofrequency ablation (RFA).**Methods:** Subjects were 49 patients with hepatitis C-related HCC who underwent RFA. Two groups were formed: BCAA group (BCAA-enriched nutrient, aminoleban EN) and controls (standard diet only). Event-free survival rate, liver function tests, and Short Form (SF)-8 scores were evaluated in both groups before and one year after RFA. Energy metabolism using indirect calorimetry was measured before and after 3 months.**Results:** Complete data were obtained from 35 patients (BCAA group, $n = 20$; controls, $n = 15$). Six events (death, recurrence of HCC, rupture of esophageal varices and liver failure) occurred during the observation period, but frequencies of these events did not differ between groups. Event-free survival rate tended to be higher in the BCAA group than in controls. Among the parameters of liver function, serum albumin level was only significantly increased over 6 months, and remained at similar values for one year ($P < 0.05$). SF-8 scores for general health, physical functioning, and social functioning were significantly elevated in the BCAA group ($P < 0.05$). Non-protein respiratory quotient was significantly improved in the BCAA group ($P < 0.01$).**Conclusion:** Supplementation with BCAA-enriched nutrients for one year in cirrhotic patients with HCC after RFA therapy can perform safety and improve both nutritional state and quality of life.**Introduction**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most important malignancies in chronic liver diseases, particularly liver cirrhosis (LC) due to hepatitis C virus (HCV) infection.¹⁻⁴ Although liver transplantation represents the ultimate therapy for HCC, this therapy is limited by the availability of donor livers.⁵ Therefore, hepatectomy is generally the most curative therapy for HCC less than 5 cm in diameter with <3 tumor nodules. Furthermore, the surgical operation can be performed only in HCC patients showing good residual liver function capacity based on Child-Pugh classification.^{6,7} Nonsurgical therapies thus still play a substantial role in the treatment of HCC. Among the nonsurgical therapies for HCC, percutaneous radiofrequency ablation (RFA) is relatively noninvasive and has been evaluated as a useful therapy in terms of providing local radical cure and ease of treatment during

recurrence.⁸⁻¹⁰ If HCC patients with HCV infection cannot receive anti-viral therapies and surgical resection, repeat therapy for recurrent HCC is essential, resulting in further impairment of liver function.^{11,12} Residual liver function capacity thus needs to be maintained to adequately treat recurrent HCC.

We recently reported that in HCC patients with HCV infection, serum albumin (Alb) level at one year after RFA therapy is decreased and high Child-Pugh score (≥ 9 points) is a major risk factor for decreased liver function capacity.¹³ This result suggests that nutritional support therapy may be warranted to maintain residual liver function capacity after RFA therapy in patients without anti-viral therapy.

To improve the status of malnutrition with low serum Alb level in LC patients, both branched-chain amino acid (BCAA)-enriched nutrients and BCAA granules are widely used in Japan. Previous studies have shown that supplementation with BCAA improves

nutritional status and event-free survival rate in LC patients with hypoalbuminemia.^{14–16} In addition, a recent study indicated that administration of BCAA granules prevents the occurrence of HCC in LC patients.¹⁷ Conversely, supplementation with BCAA-enriched nutrients can improve malnutrition and quality of life (QOL) in patients with advanced or non-resectable HCC.^{18–20} However, whether long-term supplementation with BCAA-enriched nutrient in patients with HCC can prevent the aggravation of residual liver function capacity after RFA therapy remains unconfirmed.

The present prospective control study evaluated whether supplementation with BCAA-enriched nutrients can effectively maintain residual liver function and improve nutritional status in HCC patients one year after RFA therapy.

Methods

Subjects

Among 77 cirrhotic patients with HCC who underwent curative RFA therapy for local tumor in our institute between October 2005 and October 2006, 49 patients who met the study criteria were enrolled. Selection criteria were as follows: (i) age 20–75 years; (ii) new-onset cases that underwent RFA; (iii) serum Alb concentration ≤ 3.5 g/dL; (iv) ascites and/or edema; and (v) within grade II coma of hepatic encephalopathy or history of the same. Exclusion criteria were as follows: (i) age > 75 years; (ii) cases of non-curative treatment of HCC; (iii) cases with serum Alb concentration ≤ 2.5 g/dL, or cases with total serum bilirubin level ≥ 3.0 mg/dL; (iv) cases in which a BCAA-containing enteral nutrition product was already being administered; (v) cases complicated by Red Color sign-positive varices or encephalopathy of grade III or higher; and (vi) cases complicated by severe diabetes mellitus.

Compositions of the patient groups are shown in Figure 1. The patients chose the entry in either the BCAA group or control group at free will following full explanation of the aim of the study: patients receiving supplementation with BCAA-enriched nutrient

(Aminoleban EN; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan) (BCAA group, $n = 25$); and patients receiving standard diet only (control group, $n = 24$). Among these, seven patients (two cases that could not be followed-up, one case in which residual cancer was found, and another four cases showing poor compliance with the allocated therapy) were excluded from analysis. Complete data were finally obtained for a total of 35 cases (BCAA group, $n = 20$; control group, $n = 15$).

All patients received full information regarding the purposes of this study and provided written consent to participate. All study protocols were implemented in accordance with Japanese Good Clinical Practice, after review and approval by the Institutional Review Board of Iwate Medical University.

Hepatocellular carcinoma and numbers of nodules were diagnosed by abdominal ultrasonography (US), computed tomography (CT), and/or magnetic resonance imaging (MRI). All subjects had HCV infection, defined as positive anti-hepatitis C antibody and/or HCV-RNA and LC. LC was also diagnosed by biochemical examination and imaging methods using endoscopy, US, CT and MRI, and/or liver biopsy.

Peripheral blood counts (red blood cells, white blood cells and platelet counts), liver function tests, prothrombin time (PT) and tumor markers in blood (alpha-fetoprotein (AFP), lectin-3 fraction of AFP (L3-AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist II; PIVKA II) were measured by commercial kit (Eitest MONO P- II, Eisai Co., Ltd, Tokyo, Japan).

Background factors of patients are summarized in (Table 1). No significant differences were apparent between BCAA and control groups in terms of gender, age, total bilirubin (T. Bil), aspartic aminotransferase (AST), Alb, PT, and Child-Pugh classification.

Study design

The primary endpoint was time until the occurrence of events such as exacerbation of liver failure, rupture of varices, recurrence of

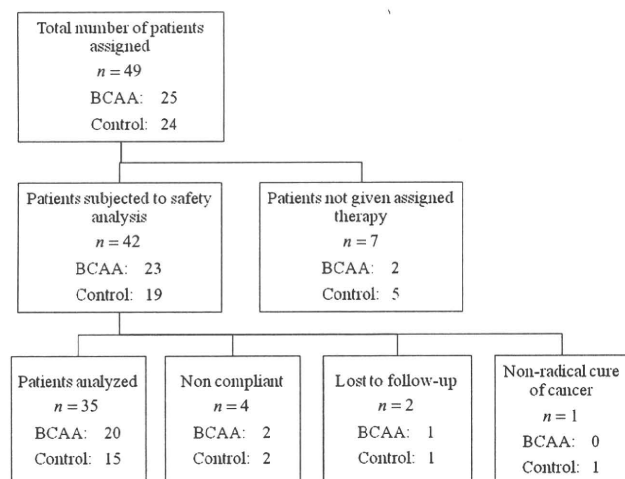


Figure 1 Details of analysis.

Table 1 Clinical characteristics of patients at entry into the study

	BCAA ($n = 20$)	Control ($n = 15$)	<i>P</i>
Sex (male/female)	13/7	9/6	n.s.
Mean age (years) [†]	65.6 \pm 7.0	66 \pm 8.1	n.s.
Child-Pugh grade (A/B/C)	8/11/1	6/8/1	n.s.
Stage (I/II/III)	6/11/3	5/8/2	n.s.
Number of tumor (s) [‡]	1.8 (1–3)	1.8 (1–3)	n.s.
Size of tumor (mm) [‡]	20.2 (8–29)	19.8 (7–28)	n.s.
T. Bil (mg/dL) [†]	1.18 \pm 0.6	1.16 \pm 0.46	n.s.
AST (IU/L) [†]	54.3 \pm 30.8	58.8 \pm 36.9	n.s.
Alb (g/dL) [†]	3.19 \pm 0.21	3.18 \pm 0.21	n.s.
PT (%) [†]	92.2 \pm 3.6	90.1 \pm 3.5	n.s.
Plt ($\times 10^4$ /mm ³) [†]	9.86 \pm 4.3	10.7 \pm 5.5	n.s.
BTR [†]	3.35 \pm 0.9	3.31 \pm 1.1	n.s.
AFP (>100 ng/mL)	8/20 (40%)	7/15 (46.7%)	n.s.
PIVKA-II (>40 mAU/mL)	6/20 (30%)	4/15 (26.7%)	n.s.

[†]These values represents mean \pm SD.

[‡]These values represents median (range).

AFP, alpha-fetoprotein; Alb, albumin; AST, aspartate aminotransferase; BCAA, branched-chain amino acid; BTR, branched chain amino acids and tyrosine ratio; n.s., not significant; Plt, platelet count; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence-II; PT, prothrombin time; T. Bil, total bilirubin.

HCC, and/or death. Exacerbation of liver failure was defined as ascites, hepatic encephalopathy and jaundice. Variceal rupture encompassed both esophageal varices and gastric varices. Patients underwent US every 3 months and new HCC lesions were confirmed using further examinations such as CT, MRI, and angiography. All deaths were recorded regardless of cause.

Patients visited our hospital every 3 months, and were questioned regarding subjective changes experienced during the therapeutic process by the physician in charge of the trial. In addition, each patient underwent a physical examination, blood chemical tests, and US at each observation.

Secondary endpoints were changes in serum T.Bil, AST, Alb, PT, fasting plasma glucose (FPG), and QOL as evaluated using the Short Form (SF)-8 questionnaire.^{20,21}

In addition, before and 3 months after RFA treatment, energy metabolism was examined using indirect calorimetry (Deltatrac-II; Datex, Engström, Helsinki, Finland) and changes in non-protein respiratory quotient (npRQ) and oxidative rate of carbohydrates (CHO), protein (PRO) and fat (FAT) were determined.

Protocol

We conducted physical examinations and biochemical tests as an evaluation of background factors before starting the trial. Daily dietary intake was calculated by a dietitian based on a questionnaire regarding the diet of each patient. Thereafter, based on the guidelines of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN),²² the dietitian checked and maintained a daily dietary intake of 25–35 kcal/kg per day for total energy and 1.0–1.2 g/kg per day for protein every 3 months for one year.

In the BCAA group, Aminoleban EN was administered twice a day (total 100 g/day; 50 g during the daytime and 50 g before bedtime) with a concomitant reduction of 420 kcal for energy and 27 g for protein from the total calorie and protein allowances per day. The dietitian summarized descriptions of the nutritional guidance for daily intake of energy and excess or deficient protein intake in each patient, and this information was provided to the patient via the physician in charge of the trial at each medical institution.

RFA therapy

The Cool-tip Radiofrequency System (Radionics, Burlington, MA, USA) was used for RFA therapy of HCCs. Indications for RFA therapy included both tumor size < 3.0 cm and <3 nodules. RFA therapy was performed once or twice a week until complete necrosis of HCC was confirmed by dynamic CT. Necrosis of HCC was judged as complete when the ablated HCC lesion showed a low-density area in both arterial and portal venous phases with diameter 5.0 mm larger than the pretreatment tumor size. RFA was performed a mean of 1.8 ± 0.7 times in the study subjects.

Statistical analysis

Values are shown as mean \pm standard deviation. StatView version 5.0 software (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used. Cumulative survival rate was estimated in each group using Kaplan–Meier methods, and differences between groups were analyzed using the log-rank test. With the Wilcoxon signed-rank test, npRQ, changes

Table 2 Composite endpoint incidence rates after radiofrequency ablation (RFA) therapy

Event	BCAA	Control	<i>P</i>
Patient (<i>n</i>)	20	15	n.s.
Overall events	2 (10%)	4 (26.7%)	n.s.
Death	1 (5%)	1 (6.7%)	n.s.
Variceal rupture	0 (0%)	1 (6.7%)	n.s.
HCC recurrence	1 (5%)	1 (6.7%)	n.s.
Liver failure [†]	1 (5%)	3 (20%)	n.s.

[†]Liver failure: exacerbation of jaundice, ascites, hepatic encephalopathy, and peripheral edema.

BCAA, branched chain amino acid; HCC, hepatocellular carcinoma; n.s., not significant.

in oxidative rate of CHO, PRO and FAT, changes in T. Bil, AST, Alb, PT, FPG and changes in SF-8 were analyzed. Moreover, with repeated measures analysis of variance (ANOVA), changes in serum Alb concentration during the trial period were analyzed.

Results

Calorie intake

At all observation points during the trial period, more than 75% of patients were taking the full dosage of the BCAA formulation. Total intake of energy and protein during the trial period were 29.5 ± 3.4 kcal/kg per day and 69 ± 10 g/day in the BCAA group, and 29.3 ± 3.3 kcal/kg per day and 67 ± 9 g/day in the control group. No significant differences between groups were identified.

Primary endpoint

A total of six events were recorded during the observation period (Table 2). Two patients died during the trial period (BCAA group, *n* = 1; control group, *n* = 1). A total of two cases (BCAA group, *n* = 1; control group, *n* = 1) developed recurrent HCC. One case in the control group showed rupturing of esophageal varices and four cases (BCAA group, *n* = 1; control group, *n* = 3) displayed exacerbated pathological conditions of liver failure. Frequency of exacerbated liver failure tended to be lower in the BCAA group than in the control group, but no significant difference was observed. The event-free survival curve is shown in Figure 2. Although the event-free survival rate was higher in the BCAA group than in the control group, no significant difference was apparent between groups.

Secondary endpoints

While T. Bil, AST, PT, FPG and BTR exhibited no changes during follow-up, serum Alb increased significantly to 3.25 g/dL over 6 months from 3.18 g/dL before administration in the BCAA group, and subsequently remained at similar levels for 1 year (*P* = 0.03) (Fig. 3, Table 3). In terms of respiratory rate, npRQ increased significantly from 0.81 to 0.86 in the BCAA group (*P* < 0.01). Oxidative rate improved significantly from 25.6% to 43.97% for CHO and from 45.6% to 30.1% for FAT in the BCAA group (*P* < 0.01) (Fig. 4). The oxidative rate of PRO was unchanged after BCAA supplementation. Conversely, the control group exhibited

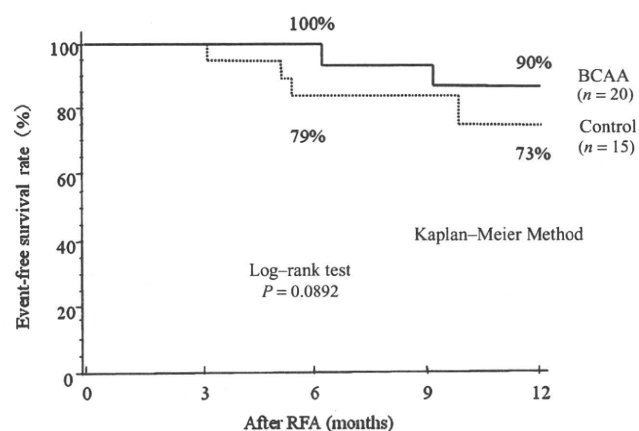


Figure 2 Kaplan–Meier estimates of event-free survival rate after radiofrequency ablation (RFA) in two groups. Events for the primary endpoint include aggravation of hepatic failure, rupture of esophageal or gastric varices, liver cancer recurrence, and death due to liver disease-unrelated causes.

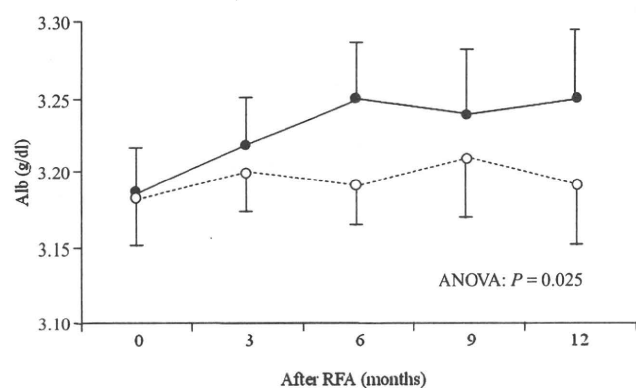


Figure 3 Serial serum albumin levels during 1 year after radiofrequency ablation (RFA) in two groups. Data represent means \pm standard error of the mean. \bullet —, branched-chain amino acid (BCAA) ($n = 20$); \circ —, Control ($n = 15$).

no changes in either nprQ or oxidative rates of CHO and FAT. Furthermore, the BCAA group exhibited significant improvements in SF-8 scores for general health (GH), physical functioning (PH), and social functioning (SF) ($P < 0.05$ each) (Fig. 5).

Discussion

Protein-energy malnutrition (PEM) is known to occur frequently in patients with LC and represents an important predictive factor for estimating the prognosis of LC patients with HCC.^{23,24} Supplementation with BCAA formula is reportedly useful for improving PEM status and QOL in patients with LC. However, few reports have examined the need for nutritional intervention in patients with HCC undergoing nonsurgical therapies.

Among the nonsurgical therapies, RFA is considered a useful therapy for non-resectable HCC. Due to reliable localized therapeutic effects and safety, RFA is expected to be effective as a curative therapy for small HCC and also as a mass-reduction method for patients awaiting liver transplantation in the United States and other countries.^{8–10} However, the majority of HCC patients examined have had LC, and severe complications after RFA therapy have often occurred. Postoperative liver failure has been reported as a complication severe enough to influence the life prognosis of HCC patients.^{8,25,26} In addition, due to minor intrahepatic metastases and multicentric carcinogenesis, HCC shows a high rate of repeated recurrence.^{11,27,28} Therefore, to improve the long-term prognoses of LC patients with HCC and achieve cancer control, residual liver function must be maintained to prepare for any predicted recurrences.

Our recent study showed that liver function parameters, particularly serum Alb concentration, gradually and dominantly decreased in HCC patients with grade B/C according to the Child-Pugh classification over the course of one year after RFA.¹³ Moreover, a score of ≥ 9 points on the Child-Pugh score represented a major risk factor for aggravation of liver function after RFA. These findings were the results in patients without anti-viral therapy.

As shown from these results, the present study first clarified that supplementation with BCAA-enriched nutrients maintained serum Alb levels and improved QOL in patients with HCC as of 1 year after RFA therapy. Recurrence of HCC was observed in one case for each group. Event-free survival rates did not differ

Table 3 Biochemical markers before and 12 months after radiofrequency ablation (RFA) therapy

	BCAA		Control	
	Pre	12 months	Pre	12 months
T. Bil (mg/dL)	1.18 \pm 0.6	1.19 \pm 0.51	1.16 \pm 0.46	1.18 \pm 0.43
AST (IU/L)	54.3 \pm 30.8	59.2 \pm 34.2	58.8 \pm 36.9	60.8 \pm 40.7
Alb (g/dL)	3.19 \pm 0.21	3.25 \pm 0.31*	3.18 \pm 0.21	3.19 \pm 0.35
PT (%)	92.2 \pm 3.6	91 \pm 5.5	90.1 \pm 3.5	89.1 \pm 7.5
FPG (mg/dL)	82.2 \pm 39.1	87.3 \pm 39.7	85.6 \pm 41.3	82.9 \pm 36.9
BTR	3.35 \pm 0.9	3.39 \pm 1.2	3.31 \pm 1.1	3.31 \pm 1.2

Note. These values represent mean \pm SD.

* $P = 0.025$, 12 months after RFA versus before RFA in the BCAA group.

12 months, 12 months after RFA therapy; Alb, albumin; AST, aspartate aminotransferase; BCAA, branched-chain amino acid; BTR, branched chain amino acids and tyrosine ratio; FPG, fasting plasma glucose; Pre, before RFA therapy; PT, prothrombin time; T. Bil, total bilirubin.

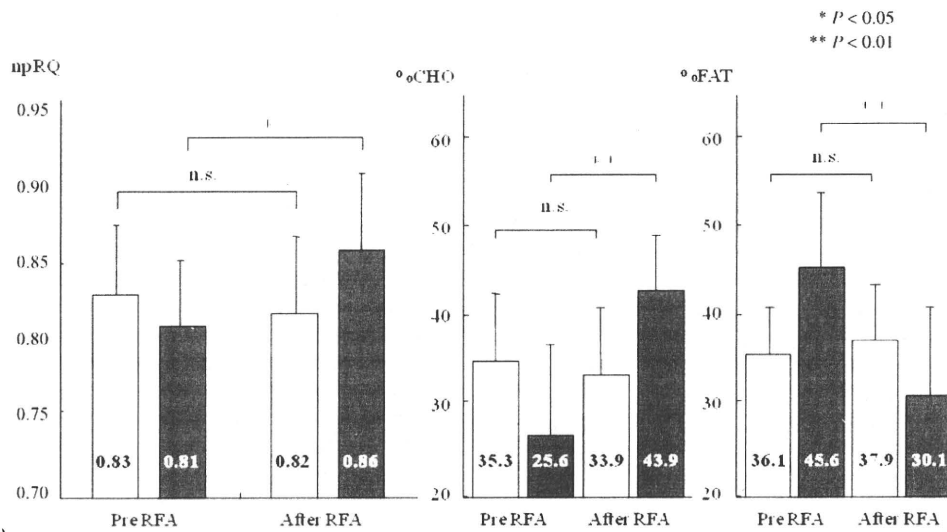


Figure 4 Values of non-protein respiratory quotient (npRQ) and oxidative rate of carbohydrates (CHO), and fat (FAT) in energy metabolism before and after radiofrequency ablation (RFA) therapy. Data are presented as mean \pm standard deviation. ■, branched-chain amino acid (BCAA) ($n = 20$); □, Control ($n = 15$).

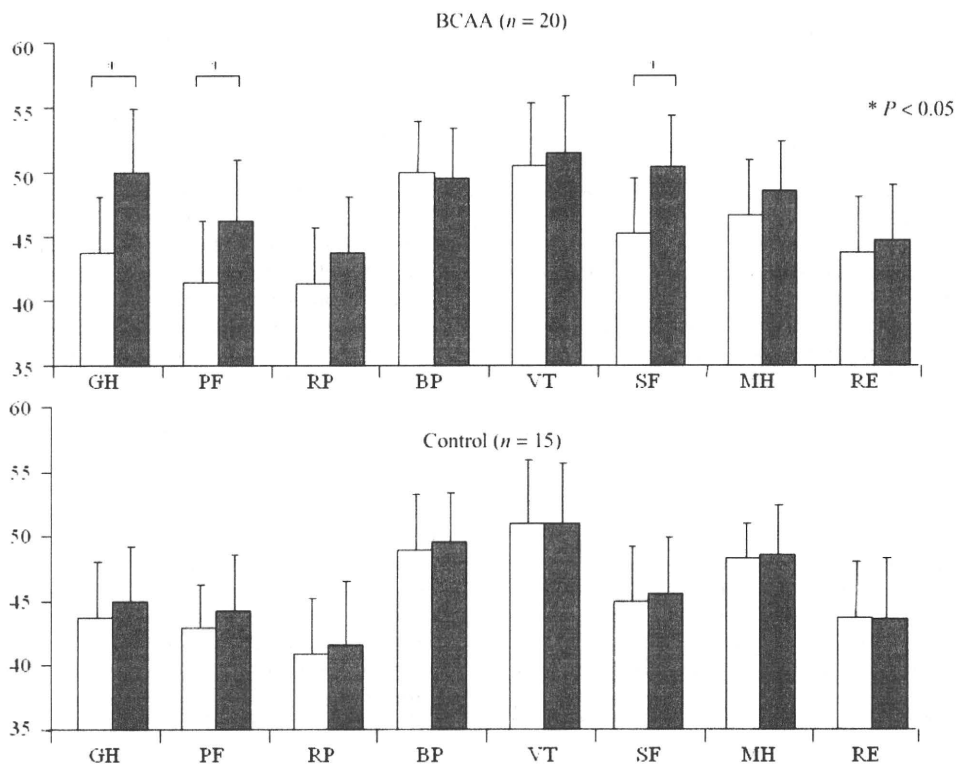


Figure 5 Changes in quality of life (QOL) with SF-8 score before and after radiofrequency ablation (RFA) in the two study groups. ■, After RFA (1 year); □, PreRFA. GH, general health perceptions; PF, physical functioning; RP, role physical; BP, bodily pain; VT, vitality; SF, social functioning; MH, mental health; RE, role emotional.

significantly between groups, but tended to be better in the BCAA group than in the control group. Okabayashi *et al.*²⁹ showed that perioperative supplementation with BCAA-enriched nutrients is beneficial for reducing morbidity associated with postoperative complications and in shortening the duration of

hospitalization for patients with chronic liver disease undergoing liver resection. Moreover, Takeshita *et al.*³⁰ reported that the same therapy prevents suppression of liver function during a 2-week period after chemoembolization for HCC. Our data support these results.

On the other hand, a recent study has shown that the use of BCAA granules may prevent the occurrence of HCC in male LC patients showing overweight status and HCV infection.¹⁸ The present study used BCAA-enriched nutrients, as the majority of subjects showed complicated malnutrition status. However, we could not confirm the prevention of HCC recurrence during the observation period. Several reasons must be considered: first, the observation period was short; second, compliance with BCAA-enriched nutrients was insufficient; and third, the number of subjects was small.

In conclusion, this first trial indicates that supplementation with BCAA-enriched nutrients can safely improve both PEM and QOL in HCC patients one year after RFA therapy. To clarify whether nutritional intervention with BCAA-enriched nutrients is effective for preventing HCC recurrence, a large-scale, long-term study is needed.

Acknowledgments

This study was supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Competing interests

The authors have no competing interests to declare.

References

- 1 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1999; **340**: 745–50.
- 2 Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998; **351**: 214–15.
- 3 Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94. *Lancet* 1997; **350**: 1142–3.
- 4 Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res.* 1987; **47**: 4967–72.
- 5 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; **334**: 693–9.
- 6 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann. Surg.* 2002; **235**: 373–82.
- 7 Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M *et al.* Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1990; **107**: 511–20.
- 8 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; **210**: 655–61.
- 9 Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E *et al.* Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; **167**: 759–68.
- 10 Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002; **62** (Suppl. 1): 64–8.
- 11 Balsells J, Charco R, Lazaro JL *et al.* Resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br. J. Surg.* 1996; **83**: 758–61.
- 12 Kudo M. Impact of interferon therapy after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2008; **75** (Suppl. 1): 30–41.
- 13 Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K *et al.* Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 2010; (in press).
- 14 Muto Y, Sato S, Watanabe A *et al.* Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; **3**: 705–13.
- 15 Moriwaki H, Shiraki M, Fukushima H *et al.* Long-term outcome of branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2008; **38**: S102–6.
- 16 Suzuki K, Kato A, Iwai M. Branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2004; **30S**: 25–9.
- 17 Muto Y, Sato S, Watanabe A *et al.* Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2006; **35**: 204–14.
- 18 Poon RT, Yu WC, Fan ST, Wong J. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; **19**: 779–88.
- 19 Lam VW, Poon RT. Role of branched-chain amino acids in management of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 2008; **38**: S107–15.
- 20 Turner-Bowker DM, Bayliss MS, Ware JE Jr, Kosinski M. Usefulness of the SF-8 Health Survey for comparing the impact of migraine and other conditions. *Qual. Life Res.* 2003; **12**: 1003–12.
- 21 Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B. *How to Score and Interpret Single-Item Healthstatus Measures. A Manual for Users of the SF-8TM Health Survey.* Lincoln, RI: QualityMetric Inc., 2001.
- 22 Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin. Nutr.* 1997; **16**: 43–55.
- 23 Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; **313**: 405–9.
- 24 Marchesini G, Bianchi G, Merli M *et al.* Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; **124**: 1792–801.
- 25 Koike Y, Yoshida H, Shiina S *et al.* Changes in hepatic functional reserve after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma: long-term follow up for 227 consecutive patients with a single lesion. *Hepatol. Int.* 2007; **1**: 295–301.
- 26 Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann. Surg.* 2000; **232**: 381–91.
- 27 Koike Y, Shiratori Y, Sato S *et al.* Risk factors for recurring hepatocellular carcinoma differ according to infected hepatitis virus-an analysis of 236 consecutive patients with a single lesion. *Hepatology* 2000; **32**: 1216–23.
- 28 Pompili M, Rapaccini GL, de Luca F *et al.* Risk factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1997; **79**: 1501–8.
- 29 Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T *et al.* The benefit of the supplementation of perioperative branched-chain amino acids in patients with surgical management for hepatocellular carcinoma: a preliminary study. *Dig. Dis. Sci.* 2008; **53**: 204–9.
- 30 Takeshita S, Ichikawa T, Nakao K *et al.* A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Nutr. Res.* 2009; **29**: 89–93.