

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy to predict npRQ by patient stratification with %AC=95, %AMC=92, or regression equation-based npRQ=0.85.

	%AC=95	%AMC=92	Regression equation-based npRQ=0.85
Sensitivity	53.3% (35.0–65.4)*	53.3% (35.7–62.6)*	66.7% (46.5–82.2)*
Specificity	89.7% (80.2–95.9)*	93.1% (84.0–97.9)*	75.9% (65.4–83.9)*
Positive predictive value	72.7% (47.8–89.2)*	80.0% (53.5–94.0)*	58.8% (41.0–72.5)*
Negative predictive value	78.8% (70.5–84.3)*	79.4% (71.6–83.5)*	81.5% (70.3–90.1)*
Accuracy	77.3% (64.8–85.5)*	79.5% (67.5–85.9)*	72.7% (59.0–83.3)*

*95% confidence interval.

Table 4. Clinical and biochemical profiles of patients with %arm circumference below or above 95.¹

	%Arm circumference<95 (n=11)	%Arm circumference≥95 (n=33)	p ²
Age (y)	65 (52–76)	66 (38–83)	0.7361
Gender (M/F)	7/4	21/12	0.8681
Height (cm)	157 (143–172)	160 (143–173)	0.2297
Weight (kg)	52 (39–67)	62 (47–87)	0.0014
Body mass index (kg/m ²)	21.1 (16.0–25.2)	24.2 (18.4–30.5)	0.0041
Etiology (HBV/HCV/alcohol/other)	0/8/2/1	1/25/4/3	0.2201
Hepatocellular carcinoma (+/-)	5/6	22/11	0.1292
Child's classification score	8.3 (6–11)	7.7 (5–12)	0.3397
Non-protein respiratory quotient	0.82 (0.70–0.92)	0.88 (0.75–0.99)	0.0084
Resting energy expenditure (kcal/d)	1.084 (918–1.420)	1.262 (910–2.103)	0.0400
Basal metabolic rate (kcal/d)	1.123 (875–1.349)	1.277 (990–1.762)	0.0078
Albumin (g/dL)	2.9 (2.0–3.5)	3.1 (2.2–4.4)	0.4199
Total bilirubin (mg/dL)	1.3 (0.4–3.5)	1.8 (0.7–6.6)	0.3101
Alanine aminotransferase (IU/L)	34 (8–69)	71 (11–449)	0.1473
Prothrombin time (%)	73 (58–94)	69 (37–100)	0.4399
Free fatty acid (μEq/L)	698 (329–1.010)	649 (200–1.291)	0.6613
Branched-chain amino acid and tyrosine ratio	3.13 (1.09–4.96)	3.13 (0.88–6.34)	0.9912
%Arm circumference	82.9 (72.5–93.5)	105.3 (95.1–125.1)	<0.0001
%Triceps skinfold thickness	76.4 (33.3–110.0)	109.1 (33.3–185.7)	0.0125
%Arm muscle circumference	85.2 (71.6–96.4)	105.4 (91.2–119.5)	<0.0001

¹Data are presented as number of patients or median (range).²Compared between %AC<95 and %AC≥95 by one-way ANOVA or, for gender, etiology, and hepatocellular carcinoma, by contingency table analysis.

levels increased in parallel with increasing Child-Pugh grade (Table 1). BTR tended to be lower in advanced disease, but this correlation did not reach statistical significance.

Correlation coefficients among demographic, clinical, laboratory, anthropometric and calorimetric parameters were calculated, and those of significance with npRQ are presented in Table 2. npRQ correlated significantly with %AC ($r^2=0.204$, $p=0.0021$) and %AMC ($r^2=0.178$, $p=0.0043$) (Table 2, Fig. 1) but not with %TSE. npRQ did not correlate significantly with other measurements except Child-Pugh score (Table 2). The cut-off value of %AC for npRQ=0.85 that showed the largest area under the curve (AUC=0.74) was 95 by ROC analysis. The cut-off value of %AMC was 92 with AUC of 0.72. Multiple regression analysis yielded an equation:

$$\text{npRQ} = 0.0019 \times (\%AC) - 0.0134 \times (\text{Child-Pugh score}) + 0.7791 \quad (p \text{ overall} = 0.046)$$

Sensitivity, specificity, positive predictive value, nega-

tive predictive value, and accuracy to predict npRQ<0.85 by patient stratification with %AC=95, %AMC=92, or regression equation-based npRQ=0.85 are shown in Table 3. There was no significant difference in these statistical indices among 3 cut-off values (Table 3).

We then stratified the patients into subgroups with cut-off of %AC=95 (Table 4), %AMC=92 (Table 5), or regression equation-based npRQ=0.85 (Table 6), and compared their clinical and biochemical characteristics (Tables 4, 5 and 6) and also the survival outcome (Fig. 2).

Stratification by %AC or %AMC showed that patients with %AC<95 or %AMC<92 had significantly lower body weight and BMI than those with values above these thresholds, while height was similar between subgroups (Tables 4 and 5). Serum albumin level did not differ significantly between subgroups (Tables 4 and 5). Patient stratification by regression equation-based npRQ=0.85 showed that a larger number of patients

Table 5. Clinical and biochemical profiles of patients with %arm muscle circumference below or above 92.¹

	%Arm muscle circumference<92 (n=10)	%Arm muscle circumference≥92 (n=34)	p ²
Age (y)	65 (52-76)	66 (38-83)	0.7516
Gender (M/F)	8/2	20/14	0.2211
Height (cm)	159 (146-172)	159 (143-173)	0.9427
Weight (kg)	53 (39-67)	61 (47-87)	0.0228
Body mass index (kg/m ²)	21.0 (16.0-25.2)	24.1 (18.4-30.5)	0.0047
Etiology (HBV/HCV/alcohol/other)	0/8/2/0	1/25/4/4	0.8631
Hepatocellular carcinoma (+/-)	4/6	23/11	0.1199
Child's classification score	8.2 (6-11)	7.5 (5-12)	0.4568
Non-protein respiratory quotient	0.81 (0.70-0.92)	0.88 (0.75-0.99)	0.0040
Resting energy expenditure (kcal/d)	1,153 (918-1,660)	1,237 (910-2,103)	0.3575
Basal metabolic rate (kcal/d)	1,156 (875-1,378)	1,262 (990-1,762)	0.0831
Albumin (g/dL)	3.0 (2.0-3.5)	3.1 (2.2-4.4)	0.8476
Total bilirubin (mg/dL)	1.42 (0.4-3.5)	1.7 (0.6-6.6)	0.5272
Alanine aminotransferase (IU/L)	43 (17-106)	68 (8-449)	0.3397
Prothrombin time (%)	71 (58-83)	70 (37-100)	0.8468
Free fatty acid (μEq/L)	648 (329-1,010)	664 (200-1,291)	0.8907
Branched-chain amino acid and tyrosine ratio	3.05 (1.09-4.91)	3.15 (0.88-6.34)	0.8690
%Arm circumference	84.7 (72.5-101.2)	104.1 (81.7-125.1)	<0.0001
%triceps skinfold thickness	85.2 (46.0-137.5)	105.6 (33.3-185.7)	0.1404
%Arm muscle circumference	83.8 (71.6-91.2)	105.2 (92.6-119.5)	<0.0001

¹ Data are presented as number of patients or median (range).

² Compared between %AMC<92 and %AMC≥92 by one-way ANOVA or, for gender, etiology, and hepatocellular carcinoma, by contingency table analysis.

Table 6. Clinical and biochemical profiles of patients with regression equation-based npRQ below or above 0.85.¹

	Regression equation-based npRQ<0.85 (n=17)	Regression equation-based npRQ≥0.85 (n=27)	p ²
Age (y)	65 (38-82)	66 (56-83)	0.6693
Gender (M/F)	11/6	17/10	0.9068
Height (cm)	158 (143-173)	160 (145-170)	0.5840
Weight (kg)	57 (39-87)	61 (47-74)	0.1363
Body mass index (kg/m ²)	22.5 (16.0-30.5)	23.9 (19.7-29.1)	0.1561
Etiology (HBV/HCV/alcohol/other)	0/12/4/1	1/21/2/3	0.5411
Hepatocellular carcinoma (+/-)	6/11	21/6	0.0040
Child's classification score	9.4 (7-12)	6.9 (5-9)	<0.0001
Non-protein respiratory quotient (not calculated)	0.83 (0.70-0.96)	0.89 (0.77-0.99)	0.0082
Resting energy expenditure (kcal/d)	1,203 (910-2,103)	1,227 (918-1,664)	0.7691
Basal metabolic rate (kcal/d)	1,203 (910-1,762)	1,261 (996-1,540)	0.2751
Albumin (g/dL)	2.9 (2.0-3.5)	3.2 (2.4-4.4)	0.0287
Total bilirubin (mg/dL)	2.2 (0.6-6.6)	1.2 (0.4-3.4)	0.0037
Alanine aminotransferase (IU/L)	58 (8-449)	65 (22-248)	0.7758
Prothrombin time (%)	65 (37-94)	74 (46-100)	0.0465
Free fatty acid (μEq/L)	753 (329-1,291)	592 (200-1,072)	0.0936
Branched-chain amino acid and tyrosine ratio	2.74 (0.88-4.96)	3.43 (1.98-6.34)	0.1446
%Arm circumference	90.7 (72.5-106.9)	105.4 (92.4-125.1)	<0.0001
%Triceps skinfold thickness	81.3 (33.3-168.4)	113.3 (55.6-185.7)	0.0056
%Arm muscle circumference	95.0 (71.6-111.1)	103.7 (87.1-119.5)	0.0103

¹ Data are presented as number of patients or median (range).

² Compared between regression-based npRQ<0.85 and regression equation-based npRQ≥0.85 by one-way ANOVA or, for gender, etiology, and hepatocellular carcinoma, by contingency table analysis.

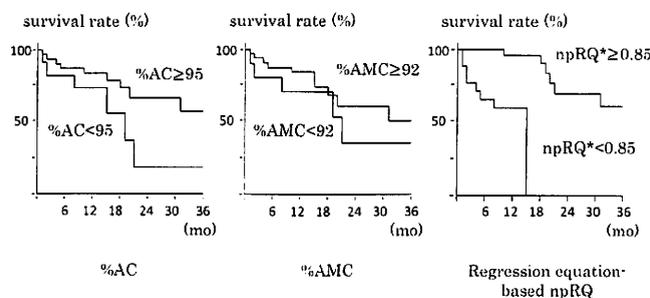


Fig. 2. Survival curves of patients with cirrhosis stratified by cut-offs of %AC=95 ($p=0.0436$), %AMC=92 ($p=0.0842$), or regression equation-based npRQ ($*$)=0.85 ($p=0.0002$).

with hepatocellular carcinoma belonged to the group of this $\text{npRQ} \geq 0.85$ ($p < 0.0040$) (Table 6). Other significant differences were observed in the parameters that related with equation variables, i.e. %AC and Child-Pugh score.

Kaplan-Meier estimation of survival outcome showed a highly significant difference between subgroups created with cut-off of %AC=95 ($p=0.0436$) or regression equation-based $\text{npRQ}=0.85$ ($p=0.0002$), but not of %AMC=92 ($p=0.0842$) (Fig. 2).

DISCUSSION

The liver plays a central role in systemic fuel and energy metabolism. Hence PEM is common in patients with severe liver diseases including cirrhosis (1, 2). In recent years, several studies have demonstrated the association between PEM and poor event-free survival in cirrhosis (3–5, 15, 16). Hence, PEM is important as a therapeutic target in these patients.

In general, REE and npRQ are the main factors considered when evaluating energy metabolism by indirect calorimetry. However, previous studies could not reach agreement on whether REE is a useful indicator of PEM (16–20). On the other hand, $\text{npRQ} < 0.85$, obtained in patients with cirrhosis after overnight bed-rest and fasting, predicted a significantly lower survival rate than in those with scores of at least 0.85 (5). Thus, in contrast to REE, npRQ is a good measure of PEM and reflects patient outcome (5); however, measurement of npRQ is limited in daily clinical practice because of the high cost of indirect calorimetry. Therefore, it is important to determine an alternative marker to npRQ that can be used in the routine clinical setting. To the best of our knowledge, the literature contains no studies of such candidate markers.

In this study, we first revealed that %AC < 95 and %AMC < 92 represent $\text{npRQ} < 0.85$ by ROC analysis. In addition, multiple-stepwise regression analysis yielded an equation to obtain npRQ by a combination of Child-Pugh score and %AC. These 3 cut-offs showed similar statistical power to predict $\text{npRQ} < 0.85$ as shown in Table 3. However, the most important aim to produce significant difference in survival estimates was achieved only by %AC cut-off and regression equation-based npRQ (Fig. 2). Hence, we recommend using these 2 indices in clinical application. Furthermore, AMC is a

so-called "soft number" derived from a directly measured "hard number" AC. Similarly, Child-Pugh score is also a soft number composed of multiple parameters including total bilirubin and albumin, neither of which remained in this study following multiple regression analysis. Taken together, we recommend using %AC first as a single as well as solid substitute for npRQ, being followed next by the regression equation.

It has been reported that supplementation with BCAA improves prognosis, quality of life, and also nutrient metabolism measured by indirect calorimetry in patients with liver cirrhosis (11, 15, 21–23). In this study, 36% of the patients actually took BCAA (Table 1). However, the presence or absence of BCAA supplementation was not shown to be significant by multivariate analysis, presumably because a high population of patients received BCAA. Similarly, there was no effect by hepatocellular carcinoma on npRQ by multivariate analysis, because of the high incidence of complication with hepatocellular carcinoma in this study (Table 1).

It is well accepted that increased fat oxidation and decreased glucose oxidation contribute to reduce npRQ in patients with liver cirrhosis (5, 17–19). Decrease in glucose oxidation in cirrhosis is explained by the lower production rate of glucose from glycogen (24), decrease in peripheral glucose use (24), and decrease in hepatic glycogen stores (25). In the present study, npRQ correlated significantly with %AC and %AMC. AC and AMC reflect the systemic skeletal muscle mass, and systemic muscle is the main peripheral tissue using glucose. Hence decreased muscle mass indicates the onset and progression of malnutrition in patients with cirrhosis (26).

Increased fat oxidation suggests pronounced lipolysis or a loss of substantial amounts of body fat mass. However, the exact mechanism to explain increased fat oxidation is not clear. In this regard, we recently elucidated that circulating tumor necrosis factor (TNF) α level is elevated in cirrhosis, and correlates significantly with fat oxidation (25).

Energy metabolism and nutritional status can reportedly be estimated by anthropometric measures, such as AMC and TSF (27). These are the most reliable bedside techniques to assess nutrition status in patients with cirrhosis (28, 29). In addition, intraobserver and interobserver errors in anthropometry can be minimized by

standardizing measurement methods (27). AMC and TSF are measured in the upper extremities and thus give reasonably accurate estimates of nutrition status even in patients with decompensated cirrhosis, because fluid retention or edema accumulates in the lower extremities (27).

Alberino et al. reported that 37% of patients with cirrhosis had severe or moderate protein malnutrition as determined by AMC below the 10th percentile, and that 15% had severe energy malnutrition as determined by TSF below the 5th percentile (27). Moreover, such malnourished cirrhotics had a lower survival rate (27). These data were also interesting in that the prognostic power of AMC was higher than that of TSF (27). In addition, several other nutrition parameters, such as creatinine-height index and hand-grip strength, have been reported as good outcome markers in patients with alcoholic hepatitis (30). Since those parameters also indicate muscle mass, decrease in skeletal muscle seems more important than decrease in fat mass in patients with cirrhosis. nprQ, which is another independent predictor of prognosis of patients with cirrhosis as described earlier (5), correlated significantly with %AMC but not with %TSF in the present study. This observation further supports the importance of muscle mass as a nutritional parameter. We believe that the results for AC largely reflect those of AMC.

npRQ<0.85 is a precisely defined value at which the substrate oxidation rate changes from glucose-dominant to fat-dominant, as can be understood from the calculation equation. npRQ<0.85 predicted significantly lower survival rate in cirrhotic patients than in those with higher scores (5). Thus, such patients with energy malnutrition are good candidates to receive nutrition support as recommended in several guidelines (7–9). It was reported that, after overnight fasting, patients with cirrhosis demonstrate a marked decrease in glucose oxidation, with enhanced fat and protein catabolism similar to that observed in healthy subjects after 2 to 3 d of starvation (31). In order to avoid such nocturnal starvation, a late evening snack (LES) is recommended as one of the most useful nutrition interventions (7–9, 32). It would be reasonable to start such snacks at npRQ<0.85, or from the present results, at %AC<95 or regression equation-based npRQ<0.85 as substitute measures of calorimetric npRQ<0.85. This %AC value also corresponds approximately to the lower 25th percentile of AC among patients with cirrhosis, as can be seen in Fig. 1. The clinical significance of this percentile cut-off point agrees well with previous reports (27).

An interesting observation in the present study is that the patients with %AC<95 or with %AMC<92 showed significantly lower body weight and BMI when compared with those with higher scores, while their height was similar. Furthermore, serum albumin level was also similar between the subgroups. Thus, %AC<95 and %AMC<92 appear to indicate only the presence of energy malnutrition, independently of protein nutritional status. Furthermore, stratification by

%AC produced a highly significant difference in the survival rate of patients with cirrhotics, as clearly shown in Fig. 2. Thus, the thresholds of %AC as proposed in this study could substitute for npRQ=0.85 as prognostic indices in cirrhosis.

There are several study limitations in this study. The first is low sensitivity and its wide confidence interval of 3 cut-offs as given in Table 3. A small number of patients might be most responsible for this problem. Additional studies in a larger cohort and, moreover, a confirmation study in another cohort are essential to address this concern.

The other concern is how to standardize the anthropometric measurement. For this aim, we used JARD 2001, because this is the only currently available reference with a relatively recent and large-scale Japanese population. The limitation of JARD 2001 is the lack of height- or BMI-adjusted reference, and for this task another population-based survey is required to prepare such reference data. A totally different approach is to use raw anthropometric values. This is effective in a single cohort study but if the study aim exists in application of data to another cohort, as the case of the present study, confirmation of the patient homogeneity among cohorts is essential and would be a difficult practice.

In conclusion, %AC and regression equation-based npRQ could represent calorimetry-measured npRQ to some extent as parameters of energy nutrition in liver cirrhosis.

REFERENCES

- 1) Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. 1992. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* **70**: 478–486.
- 2) Müller MJ. 1995. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* **23**: 31–35.
- 3) Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, Seeff LB, Sorell M, Tamburro C, Zetterman R, Chedid A, Chen T, Rabin L. 1986. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* **43**: 213–218.
- 4) McCullough AJ, Raguso C. 1999. Effect of cirrhosis on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* **69**: 1066–1068.
- 5) Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, Moriwaki H. 2002. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* **18**: 229–234.
- 6) Ziegler TR. 2009. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* **361**: 1088–1097.
- 7) ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. 2002. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **26**: 15A–138SA.
- 8) Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W. 2006. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* **25**: 285–294.
- 9) Japanese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2006. Practical Guidelines for Parenteral and Enteral Nutrition. Nankodo Co. Ltd, Tokyo.
- 10) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC.

- Williams R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* **60**: 646–649.
- 11) Kato M, Miwa Y, Tajika M, Hiraoka T, Muto Y, Moriwaki H. 1998. Preferential use of branched-chain amino acids as an energy substrate in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* **37**: 429–434.
 - 12) Takala J, Merilainen P. 1987. Handbook of Gas Exchange and Indirect Calorimetry. Datex Division Instrumentarium Corp. Helsinki.
 - 13) Harris R, Benedict F. 1919. A Biometric Study of Human Basal Metabolism in Man, p 297. Carnegie Institution of Washington, Washington DC.
 - 14) Moriwaki H, Aoyagi S, Ishizuka Y, Sasaki M, Santou K, Sugiyama M, Hayashi Y, Yamamori H. 2002. Japanese Anthropometric Reference Data 2001. Medical Review, Osaka.
 - 15) Onji M, Kanazawa H, Tsubouchi H, Kato S, Kaito M, Watanabe A, Habu D, Ito S, Ishikawa T, Kawamura N, Arakawa Y; Hepatic Nutritional Therapy (HNT) Study Group. 2007. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* **23**: 113–120.
 - 16) Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. 2007. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition* **23**: 398–403.
 - 17) Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, Savioli M, Capocaccia L. 1990. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* **12**: 106–112.
 - 18) Müller MJ, Böker KH, Selberg O. 1994. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? *Clin Nutr* **13**: 131–144.
 - 19) Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Laggner AN, Lenz K. 1990. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* **52**: 596–601.
 - 20) Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten CG, Pitchumoni CS. 1986. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr* **44**: 323–329.
 - 21) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H; Long-Term Survival Study Group. 2005. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **3**: 705–713.
 - 22) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Rossi Fanelli F, Abbiati R; Italian BCAA Study Group. 2003. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* **124**: 1792–1801.
 - 23) Urata Y, Okita K, Korenaga K, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. 2007. The effect of supplementation with branched-chain amino acids in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* **37**: 510–516.
 - 24) Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. 1980. The mechanism of the carbohydrate intolerance of cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* **51**: 1030–1036.
 - 25) Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H. 2010. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. *Nutrition* **26**: 269–275.
 - 26) Kabadi UM, Eisenstein AB, Tucci J, Pellicone J. 1984. Hyperglucagonemia in hepatic cirrhosis: its relation to hepatocellular dysfunction and normalization on recovery. *Am J Gastroenterol* **79**: 143–149.
 - 27) Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. 2001. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* **17**: 445–450.
 - 28) Morgan MY, Madden AM. 1996. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Eur J Nucl Med* **23**: 213–225.
 - 29) Madden AM, Morgan MY. 1994. A comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance analysis for measuring percentage body fat in patients with cirrhosis. *J Hepatol* **21**: 878–883.
 - 30) Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, Schiff ER, McClain CJ, Marsano LS, Allen JJ, Samanta A, Weesner RE, Henderson WG, Chen TS, French SW, Chedid A. 1995. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **19**: 258–265.
 - 31) Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G. 1983. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* **72**: 1821–1832.
 - 32) Miwa Y, Shiraki M, Kato M, Tajika M, Mohri H, Murakami N, Kato T, Ohnishi H, Morioku T, Muto Y, Moriwaki H. 2000. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* **18**: 184–189.

VI. 各種疾患, 病態における静脈・経腸栄養の実際

肝疾患

肝炎, 肝不全

Hepatitis and hepatic failure

加藤章信¹ 鈴木一幸² 遠藤龍人²

Key words

アミノ酸代謝異常, タンパク質・エネルギー栄養不良(PEM), BCAA 輸液,
肝不全用経腸栄養剤, 経口 BCAA 顆粒

はじめに

肝炎ならびに肝不全は発症様式・病態より急性と慢性に分類される。本稿では栄養療法が治療の基本となる劇症肝炎(急性肝不全)と肝硬変(慢性肝不全)を中心に静脈・経腸栄養療法の実際について概説する。

1. 肝炎, 肝不全の栄養病態

a. 劇症肝炎(急性肝不全)

劇症肝炎ではエネルギー代謝は亢進している¹⁾ことが報告されている。特に多臓器不全を伴った劇症肝炎では安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure: REE)の1.5倍程度のエネルギーが必要とされる。一方でエネルギー基質としての糖利用率は著しく低下し, 体タンパクの異化は亢進している。

また, 急性肝不全の栄養代謝としてアミノ酸代謝異常が特徴的である。血漿中の芳香族アミノ酸(aromatic amino acid: AAA)とメチオニンが著増するが, 分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acid: BCAA)は正常から軽度の増加にとどまり, Fischer 比(BCAA/AAA)は著明に低下する。

b. 肝硬変(慢性肝不全)

栄養代謝異常は糖質, 脂質, タンパク質・ア

ミノ酸のみならずビタミン, ミネラル, 微量元素などにも及びタンパク質・エネルギー栄養不良(protein-energy malnutrition: PEM)が特徴的である。殊に, 早朝空腹時の糖質の利用効率の低下やタンパク質・アミノ酸代謝異常でみられる血漿遊離アミノ酸のインバランス, 低タンパク血症, 高アンモニア血症, 負の窒素平衡などがみられる。

肝硬変のエネルギー代謝は一般に, REE の亢進と脂質の燃焼比率の増加に基づく呼吸商の低下²⁾が特徴とされている。

血漿遊離アミノ酸のインバランスとして BCAA の減少と AAA の増加による Fischer 比あるいは BCAA/チロシン比(BCAA/tyrosine ratio: BTR)の低下やメチオニンの増加がみられる。AAA やメチオニンは肝臓で代謝されるアミノ酸であり, 肝硬変の重症度が進行すると, 血中で増加する。一方, BCAA は筋肉や脂肪組織などの末梢組織で代謝されるアミノ酸であるが, 肝硬変ではエネルギー源やアンモニア代謝に利用されることから血中で低下する。

2. 輸液と経腸栄養剤による栄養治療

a. 劇症肝炎(急性肝不全)

1) アミノ酸代謝異常に対するアミノ酸療法
劇症肝炎に対するアミノ酸療法に関しては,

¹Akinobu Kato: Morioka Municipal Hospital 盛岡市立病院 ²Kazuyuki Suzuki, Ryuji Endo: Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University 岩手医科大学 内科学 消化器肝臓内科部門

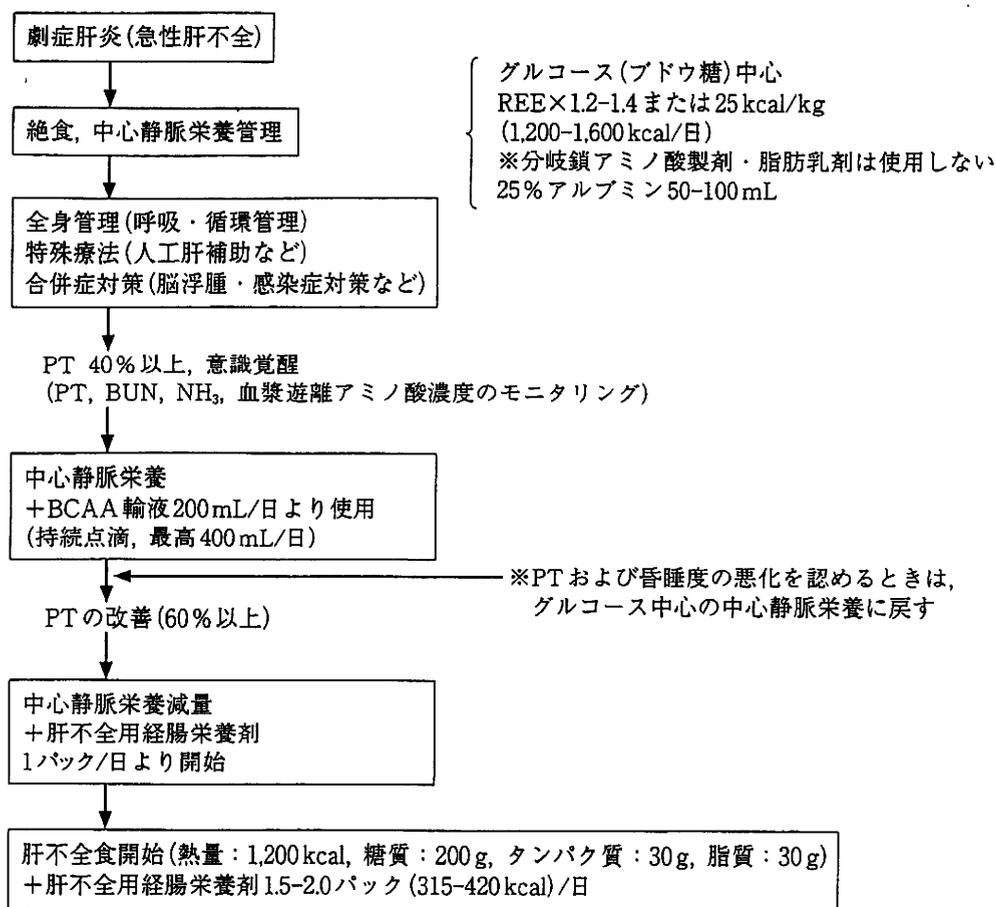


図1 劇症肝炎(急性肝不全)に対する静脈・経腸栄養療法 (文献³⁾より引用)

無作為化比較対照研究にて確認されたエビデンスに欠けることから、実際の臨床の場面では投与量と投与するタイミングは経験的に決められていることが多いと考えられる。

図1に著者らの施設での劇症肝炎(急性肝不全)回復期におけるアミノ酸投与の実際を示した³⁾。肝性脳症を伴う急性期には、糖質を中心とした、中心静脈栄養管理を行う。プロトロンビン時間40%以上で、意識覚醒した病態となった時点で、血漿遊離アミノ酸濃度、血液アンモニア濃度、血清尿素窒素などを参考にして、中心静脈栄養ラインより、BCAAを多く含有する特殊組成アミノ酸輸液(BCAA輸液)を開始する。当初は200mL/日程度から開始し、BTRや血液アンモニア濃度などのアミノ窒素に関するモニタリングを適宜実施する。プロトロンビン時間の改善がみられたのちには中心静脈からの輸液量を減らし、後述する経口肝不全用経腸栄養剤を開始する。

養剤を開始する。

2) エネルギー代謝異常からみた劇症肝炎に対する栄養療法

劇症肝炎に対する至適な投与エネルギー量については一定の見解は得られていないのが現状である。肝予備能が著しく低下した重症例には低張糖液を中心とした輸液の組み立てにより過剰な糖負荷は避けることができるが、低栄養や低血糖をきたす恐れもある。著者らの施設では急性期は25kcal/kg(1,200-1,600kcal/日程度)のエネルギー投与としていることが多いが、種々のストレス因子を考慮して間接熱量測定ないしはHarris-Benedictの式から求めたREEの1.2-1.4倍のエネルギー量を投与することを原則としている³⁾。

投与組成については、劇症肝炎では糖質の利用能が比較的保たれているという結果⁴⁾を基に一般的にはグルコースと電解質をベースとする

VI

各種疾患、病態における静脈・経腸栄養の実際

輸液を投与し、必要に応じてインスリンを併用する。アミノ酸については前述のように劇症肝炎回復期になったときに各種モニタリングを実施しつつ投与を試みるのが現状である。

b. 肝硬変(慢性肝不全)

1) タンパク質・アミノ酸代謝異常に対する対策

タンパク質・アミノ酸代謝異常については、その頻度は高く我が国では窒素平衡の是正や低栄養の改善を目的に経口BCAA製剤が頻用される。

a) BCAA製剤の種類

我が国では肝硬変にみられるタンパク質・アミノ酸代謝異常の是正に対する栄養療法に経口BCAA製剤が用いられている。経口BCAA製剤には肝不全用経腸栄養剤(または肝不全用成分栄養剤)と経口BCAA顆粒剤の2つの剤形がある。

肝不全用経腸栄養剤は、いずれの製剤もBCAAであるバリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)を多く含有し、常用投与量(2-3包/日)により11-17g/日のBCAAの摂取が可能である。これらの製剤は非代償性肝硬変の肝性脳症治療に適応があるが、タンパク質、糖質、脂肪の三大栄養素とビタミン、ミネラルなどを含むため、肝性脳症の改善だけでなく栄養状態の改善効果も期待して投与される。

経口BCAA顆粒剤はBCAAのみの組成で、Val, Leu, Ileが1:2:1.2の比率で配合されている。肝性脳症のみられない非代償性肝硬変で低アルブミン血症を伴う低栄養状態の改善に適応がある。なお、この場合十分な食事摂取が可能な症例が対象である。

BCAA顆粒剤の服用により約8週間で血清のアルブミン濃度の増加改善効果があり、その結果、四肢の浮腫、全身倦怠感、易疲労感、筋肉のけいれんなどの症状の改善がみられることから、肝硬変症のQOLの向上をもたらす肝性脳症の発現頻度の低下や生命予後の延長にも好影響を与えると考えられている。

b) BCAA製剤の効果を左右する因子

経口BCAA製剤の効果については効果のみら

れない症例も存在することから、投与に際しては効果を左右する因子を認識し、それに対する対策も必要である。臨床効果を左右する因子として服薬コンプライアンスは基本であるが、そのほかに肝障害の重症度、肝炎の程度などがあげられる。重症度の進行した症例では経口BCAA製剤による十分な臨床効果を得るには限界がある。

更に、肝炎の程度も経口BCAA製剤の効果を左右する因子と考えられ血清トランスアミナーゼが100IU/L以上で変動している症例では血清アルブミン濃度の増加が明らかでなく、投与にあたっては血清トランスアミナーゼの安定化も必要と考えられる⁴⁵⁾。

c) BCAA製剤の使い分け

経口BCAA顆粒剤と肝不全用経腸栄養剤の対象は原則的には違うことから、使い分けが必要である⁴⁵⁾。

肝不全用経腸栄養剤は肝性脳症の覚醒後や既往があり、タンパク不耐症を伴う慢性肝不全例に、経口BCAA顆粒剤は食事摂取が十分にもかかわらず、低アルブミン血症を呈する例に投与されている(図2)が、食事の摂取状況より、十分な食事摂取が可能な場合には経口BCAA顆粒剤、食事が十分でない場合には肝不全用経腸栄養剤を用いるのが実際に即している。

なお、糖尿病合併によるカロリー制限が必要な例や、水分制限が必要な例には顆粒製剤が選択される場合がある。逆に、顆粒製剤を投与中に脳症が出現するような例では、タンパク制限とともに経腸栄養剤を投与することが病態に見合う。いずれにせよ肝硬変の栄養代謝障害に対する治療の基本は食事療法であり、症例ごとに食事摂取状況を把握して、食事摂取に対する指導を試みるのが、経口BCAA療法の効果を得るためのキーポイントとなる。

2) エネルギー代謝異常に対する対策

エネルギー代謝異常の対策として食事回数を分割した就寝前軽食摂取(late evening snack: LES)療法が試みられる。最近LESの長期効果について、肝不全用の経腸栄養剤投与により、血清アルブミン濃度の増加とともに、栄養素の

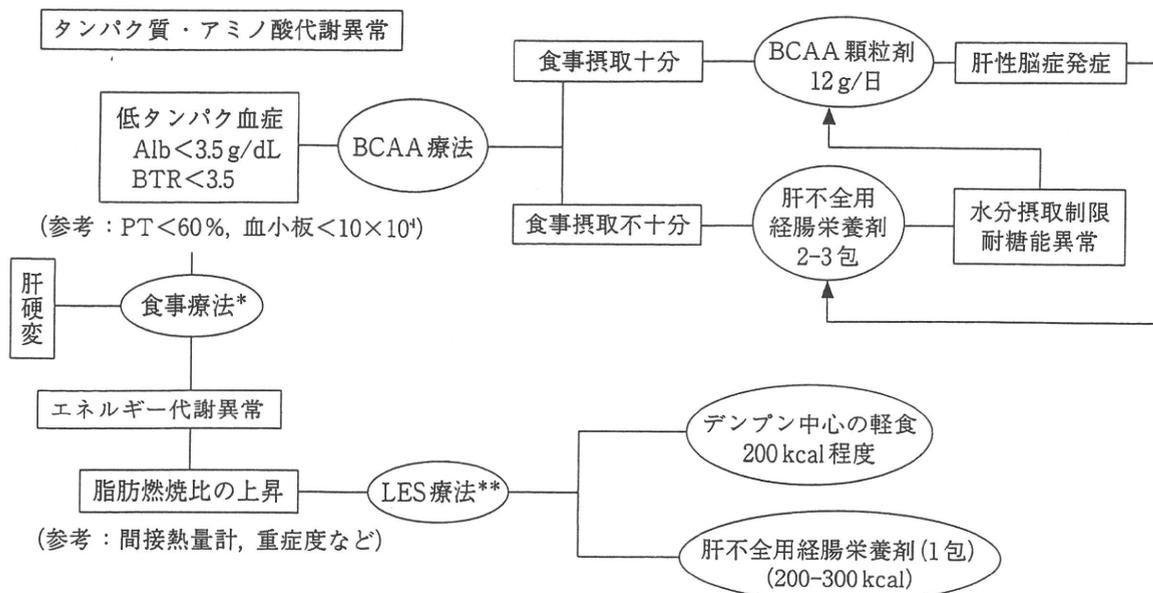


図2 肝硬変(慢性肝不全)に対する経腸栄養療法

(岩手医科大学消化器・肝臓内科)

* ESPENのガイドラインを参照し、カロリー 30kcal/標準体重、タンパク 1.2g/標準体重でバランスのとれた食事にて耐糖能異常(糖尿病)の有無をチェックする。

** LES: late evening snack; 就寝前の軽食摂取

燃焼比率の改善がみられる成績が報告され⁶⁾、総カロリーの中から約 200kcal 程度の熱量として肝不全用経腸栄養剤を中心とした補食の摂取を行うことで、長期にわたるエネルギー代謝異常の改善が期待される。

3) 肝性脳症合併例での輸液療法

肝硬変での顕性脳症には、BCAA 輸液の投与が行われる。BCAA を多く含有するアミノ酸輸

液(アミノレバンまたはモリヘパミン)は、肝性脳症時に不足するエネルギーの補充や、高値になったアンモニアを低下させる作用があり、通常は1日 200-500 mL を点滴投与する。BCAA 輸液を用いることにより、早期に覚醒効果が得られるが、肝臓の予備能力が低下している場合には効果に限界がある。

■ 文 献

- 1) Schneeweiss B, et al: Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 105: 1515-1521, 1993.
- 2) Schneeweiss B, et al: Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 11: 387-393, 1990.
- 3) 遠藤龍人ほか: 急性肝不全の栄養療法. *BIO Clinica* 19: 323-328, 2004.
- 4) Kato A, et al: How to BCAA preparations. *Hepatol Res* 30S: S30-S35, 2004.
- 5) 加藤章信: 分岐鎖アミノ酸製剤の最近の動向—輸液の効果を決める因子と経口剤における使い分けを中心に—. 肝・胆・膵疾患の最新医療, p406-409, 先端医療技術研究所, 2003.
- 6) Nakaya Y, et al: BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 23: 113-120, 2007.

VI
各種疾患、病態における静脈・経腸栄養の実践

【肝硬変とは】

肝硬変の定義は病理組織学的なものである。すなわち、肝硬変とは持続性の炎症により肝細胞壊死と再生がくり返され、肝小葉構造の改築がびまん性に生じ、線維性隔壁による再生結節が形成された状態をいう。

疫学

慢性肝疾患・肝硬変の死亡者数は2000年人口動態統計で16,079人、死亡率は12.8%/10万人で、過去30年間大きな変動はない。成因は2006年度の肝がん白書によればHCVによるものが約70%、HBVが約15%、アルコール性10%、その他自己免疫性など数%で、HCVによる肝硬変が増加している。

成因

長期間にわたる肝細胞の変性、壊死、脱落のくり返しにより肝細胞の再生と結合組織の新生が生じ、結果として肝全体に再生結節が形成される。

症状・検査

肝硬変では、肝細胞の機能障害、肝内外の血流異常による門脈圧亢進症に関連して、自覚症状、他覚所見、血液生化学検査異常などを認める。

1. 自覚症状

- ①代償期：特徴的な自覚症状はなく、軽度の全身倦怠感、易疲労感、食欲不振などを時に認める。
- ②非代償期：黄疸、浮腫、腹水による腹部膨満感、肝性昏睡による意識障害などを生じる。

2. 他覚所見

非代償期の肝硬変ではさまざまな皮膚所見がみられる。具体的に手掌紅斑、クモ状血管種、紙幣状皮膚、女性化乳房、メズサの頭、色素沈着、紫斑、皮下出血などである。腹水は大量に貯留した場合には身体所見から診断は容易であるが少量で、超音波検査やCT検査を施行して気がつくこともある。

3. 検査

- ①血液一般検査：脾機能亢進症により汎血球減少症、とくに血小板の低下を認める。

②生化学検査：

- ・ 膠質反応およびγグロブリンの増加、血清アルブミン、コレステロールの低下、血清トランスアミナーゼの軽度の異常 (AST>ALT)、血清ビリルビンの増加などを示す。
- ・ 耐糖能検査：空腹時血糖は正常で、75g糖負荷試験では食後2時間値が高値を示す。
- ・ 線維化マーカー：ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sが増加する。
- ・ 色素負荷試験：ICG (インドシアニングリーン) 負荷試験で高値となる。
- ・ アンモニア・アミノ酸：アンモニア上昇、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の低下、芳香族アミノ酸 (AAA) の増加、Fischer比 (BCAA/AAA) またはBCAA・チロシン比 (BTR) の低下。

③画像検査：

- ・ 腹部超音波検査、腹部CT・MRI検査：肝辺縁の鈍化、肝表面の不整、肝内エコーレベルの不均一化、肝右葉の萎縮と肝左葉の相対的腫大など。
- ・ 内視鏡検査：食道・胃静脈瘤。

- ・腹腔鏡下肝生検：肝硬変の確診を得ることができるが、侵襲は大きい検査である。
- ・腹腔動脈造影：肝動脈の枯れ枝状、コルク栓抜き像など。

病期分類

臨床的には代償性(期)肝硬変と非代償性(期)肝硬変に分類され、これらの臨床病期は相互に移行しうる。代償期には肝機能は良く保たれており、多くは無症状である。非代償期になると、黄疸、浮腫・腹水、出血傾向、消化管出血、肝性脳症などが出現する。

肝硬変は病期(stage)により予後が異なることから、Child-Pughの重症度判定分類が有用である(表1)。grade Aはおおむね代償期の状態と一致し、grade Cに進行すると予後は不良となる。

診断

臨床的には非代償期では診断は容易である。代償期の肝硬変は慢性肝炎からの連続した病変であり、両者を明確に分けることは困難なことがある。他覚所見、血液性化学検査、画像診断より総合的に診断されるが、肝組織検査が必要な場合もある。

治療

1. 食事と栄養療法

肝硬変では種々の栄養代謝障害があり栄養療法は治療の基本となる。ことにエネルギーと蛋白アミノ酸の代謝障害が特徴的で、エネルギー代謝異常には食事回数を分割し、200kcal程度の就寝前の補食(LES)が推奨される。

2. 薬物療法

蛋白・アミノ酸代謝異常には経口BCAA製剤が頻用される。経口BCAA製剤は肝硬変の薬物治療の中心に位置するものであり、血清アルブミン3.5g/dL以下の低アルブミン血症を示す症例では必須の治療法である。

【治療薬の効果判定】バランスの取れた食事とともに経口BCAA製剤を投与することで、血液生化学検査では低アルブミン血症の改善、血漿BCAA濃度の増加や貧血の改善がみられる。自他各症状としては浮腫・腹水の軽減、全身疲労感、易疲労感やこむら返りの軽減、肝性昏睡の再発防止などの効果がみられることが多い。また経口BCAA製剤の長期投与の成績では黄疸の進展などの有害事象の有意な減少があり、肝硬変症例のQOLを維持する点からも経口BCAA製剤の投与は重要であると考えられる。

表1 Child-Pugh Scoreを用いた肝予備能の評価

項目	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
血清ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	3.0>
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	3.0~3.5	<3.0
腹水	なし	軽度 管理容易	高度 管理困難
肝性脳症	なし	I~II	III~IV
プロトロンビン時間の延長(秒)	<4.0	4.0~6.0	6.0<

grade A : 5~6点, grade B : 7~9点, grade C : 10~15点

(文献1)より引用改変)

表2 肝硬変に対する管理と治療

肝性脳症	肝性脳症に対する誘因対策	a) 便通異常とくに便秘の改善：下剤，浣腸，ラクツロース b) 消化管出血対策：内視鏡的硬化療法，S-Bチューブ，ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬（ガスター [®] など） c) 電解質アンバランスの是正 d) 感染症治療，抗生物質投与
全身管理	全身管理	a) 水分，電解質の管理：心・肺・腎機能維持 b) 栄養管理：食事蛋白の制限，肝不全用経腸栄養剤，経口BCAA顆粒，中心静脈栄養法 c) 出血傾向，DIC対策：止血剤，成分輸血（凍結人血漿，血小板），メシル酸ガベキサート（FOY [®] ），AT-Ⅲ製剤（アンスロンピン [®] P）
高アンモニア血症	高アンモニア血症に対する療法	a) ラクツロース（経口，浣腸） b) 非吸収性抗生物質：カナマイシン，フラジオマイシン，バンコマイシン，ポリミキシンB（保険適応外） c) 特殊組成アミノ酸輸液（アミノレバン [®] ，モリヘパミン [®] ） d) 亜鉛製剤
分岐鎖アミノ酸療法	分岐鎖アミノ酸療法	a) 肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン [®] EN，ヘパンED [®] ） b) 経口BCAA顆粒（リーバクト [®] ）
利尿薬	利尿薬	a) ループ利尿薬：フロセミド（ラシックス [®] ），アゾセミド（ダイアート [®] ），トラセミド（ルプラック [®] ）など b) K保持性利尿薬：スピロラクトン（アルダクトン [®] A），カンレノ酸カリウム（ソルダクトン [®] ）など

非代償性肝硬変では，症状や徴候に応じた治療を行う必要があるが表2に示す一般療法ことに全身管理を基本に行う。黄疸や腹水，食道・胃静脈瘤からの出血，肝性脳症などの症状を認める場合には入院による加療が必要である。

3. 管理と治療（表2）

①黄疸：高度の黄疸を示す例では血漿交換やビリルビン吸着療法などを行うが効果に限界がある。

②腹水：安静臥床が原則である。食事療法として塩分と水分の摂取制限を行う。塩分制限は通常5～7g/日程度とする。食事以外の水分量は尿量をみながら500～1,000mL/日程度とする。

利尿薬は一般療法や栄養療法によって腹水のコントロールが困難な場合に使用する。カリウム保持性利尿薬とループ利尿薬を併用することが多い。アルブミン製剤や凍結人血漿の補充が必要となることもある。

高度腹水例には，腹水穿刺による排液が行われるが，通常は1,000mL程度にしておくのがよいと考えられる。その他，腹水濃縮再静注法や経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）などがある。腹水治療の目標は腹水をなくすことではなく，腹満等の症状を軽減することにある。

③肝性脳症：はじめに食事蛋白の過剰摂取等の誘因対策を行う（表2）。

頭性脳症には，BCAA輸液や，難消化性二糖類または難吸収性の抗生物質の投与が行われる。BCAA輸液は通常1日200～500mL点滴投与する。覚醒後は経口BCAA薬に切り替える。

難消化性二糖類は緊急時には微温湯とともに浣腸する。経口投与量は軟らかな排便が1日2回程度見られるように調節する。

食道・胃静脈瘤からの出血時には，静脈瘤硬化療法や結紮療法を行い止血する。門脈圧亢進性胃腸症や消化性潰瘍からの出血のこともある。

図説

1) Pugh RN et al : Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 60 (8) : 646-649. 1973

（加藤章信／鈴木一幸）

肝硬変に対する経口分岐鎖アミノ酸製剤の 使い分けと投与のタイミング

盛岡市立病院院長
加藤 章信

1. 経口BCAA製剤の種類と適応

現在、経口分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤には、BCAAのみで構成されているBCAA顆粒製剤（リーバクト®顆粒）と肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン®EN、ヘパンED®）との2種類がある。BCAA顆粒製剤はBCAAであるバリン・ロイシン・イソロイシンの3種類のアミノ酸からなる製剤で、1包約16kcalで、BCAAを4g含有している。十分な食事摂取をしているにもかかわらず、低蛋白、低アルブミン血症がみられる肝硬変を対象としてその改善のために使用する。

一方、肝不全用経腸栄養剤については肝性脳症から覚醒した後の症例に対して、再び脳症を引き起こすことなく安全に蛋白源であるアミノ酸を摂取するための薬剤として開発された。アミノレバン®ENはBCAAとペプチドをおもな窒素源としており、ヘパンED®は、窒素源が結晶アミノ酸だけのいわゆる成分栄養剤のカテゴリーに入る製剤という特徴がある。

BCAA顆粒製剤と肝不全用経腸栄養剤の対象は原則的には違うことから、使い分けが必要であるが、実践的な使い分けとしては食事の摂取状況より、十分な食事摂取が可能な場合には経口BCAA顆粒製剤、食事が十分でない場合には肝不全用経腸栄養剤を用いるのが実際に即している。

なお、糖尿病合併によるカロリー制限が必要な例や、水分制限が必要な例には顆粒製剤が選択されることがあり、顆粒製剤を投与中に脳症が出現するような例では、蛋白制限とともに経腸栄養剤を投与するほうが望ましい。いずれの製剤を用いる場合にも肝硬変の栄養代謝障害に対する治療の基本は食事療法であり、症例ごとに食事摂取状況を把握して、食事摂取に対する指導を試みること

が、経口BCAA療法の効果を得るためのポイントとなる。

最近、薬品扱いの肝不全用経腸栄養剤、BCAA顆粒製剤のほかに、食品としての経口BCAA製剤も発売されているが、このような製剤をどのような症例にサプリメントとして投与するかについてはさらに検討する必要があるかと考える。

2. 投与のタイミング

経口BCAA製剤の適応は非代償性肝硬変となっているが、非代償性肝硬変とは、浮腫・腹水・黄疸 静脈瘤を含めた消化管からの出血や肝性脳症といった臨床徴候を示すものである。われわれの検討では軽度の浮腫を生じたときの血液生化学検査の成績は、総ビリルビン2.0mg/dl以上、血清アルブミン3.5g/dl以下、プロトロンビン時間60%以下という特徴が見られた。軽度の浮腫を非代償性肝硬変ととらえた場合に、すでに血清アルブミン濃度は低下している状況であり、その時期を逃さないで、栄養的介入を行う必要があると考えられる。血清アルブミンがかなり低下してから経口BCAA製剤を使用した場合に症例によっては効果に限界があることがあり、非代償性肝硬変の早期から経口BCAA製剤を投与することが、効果を確実にするポイントと考えられる。

処方.

脳症を繰り返す場合や、高アンモニア血症をともなう場合は、低蛋白食（0.4~0.6g/kg標準体重）を基本にし、経口BCAA製剤を投与する。

- 1) アミノレバン® EN 散 (50g) 2~3包 分2~3
- 2) ヘパンED® 散 (80g) 1~2包 分1~2
- 3) リーバクト® 顆粒 (4g) 3包 分3

分岐鎖アミノ酸*

keywords: 蛋白・アミノ酸代謝異常、経口分岐鎖アミノ酸製剤

加藤 章信¹⁾²⁾ Akinobu KATO

鈴木 一幸²⁾ Kazuyuki SUZUKI

◆盛岡市立病院¹⁾

岩手医科大学内科学講座消化器肝臓内科部門²⁾

Morioka Municipal Hospital¹⁾

Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology²⁾

肝硬変の栄養代謝異常として蛋白質・エネルギー栄養不良が特徴的である。このうち蛋白アミノ酸代謝異常には経口分岐鎖アミノ酸製剤が用いられ、栄養学的効果とともに有害事象の減少を含めた予後に対する有用性が明らかになっている。

はじめに

肝臓は栄養代謝の中心であり、肝硬変では様々な栄養代謝障害が生じていることが知られている。本稿では肝硬変の栄養病態とBCAAによる栄養学的介入法について解説する。

肝硬変の栄養病態

栄養代謝異常は糖質、脂質、蛋白質・アミノ酸のみならずビタミン、ミネラル、微量元素等にも及び、蛋白質・エネルギー栄養不良(protein-energy malnutrition: PEM)が特徴的である。

このうち血漿遊離アミノ酸のインバランスには分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acid: BCAA)の減少と芳香族アミノ酸(aromatic amino acid: AAA)の増加によるFischer比あるいはBCAA/チロシン比(branched-chain amino acids tyrosine ratio: BTR)の低下やメチオニン(Met)の増加がある。AAAやMetは肝臓で代謝されるアミノ酸であり、肝硬変の重症度が進行すると、血中で増加する。一方、BCAAは筋肉や脂肪組織などの末梢組織で代謝されるアミノ酸であ

るが、肝硬変ではエネルギー源やアンモニア代謝に利用されることから血中で低下する。

肝の重症度を評価するChild-Pugh分類と内臓蛋白の栄養状態の指標に用いられる急性相蛋白(プレアルブミン、レチノール結合蛋白、トランスフェリン)濃度の関連を検討すると、急性相蛋白濃度は重症度の進行に伴い低下する¹⁾。さらに血漿遊離アミノ酸濃度との関連を検討¹⁾すると、BCAA濃度は重症度の比較的軽いgrade Aですでに低下しており、代償性肝硬変と考えられる病態でもBCAA濃度は欠乏状態であることを示している。一方、チロシン濃度は肝硬変の重症度の進行に伴い増加し、結果としてBTRは重症度とともに低下する¹⁾。これらの結果から、肝硬変では蛋白代謝異常とアミノ酸代謝異常とは同時期的に進展増悪すると考えられ、アミノ酸代謝異常の改善が低タンパク血症を含めた蛋白代謝異常の改善につながると考えられている。

蛋白・アミノ酸代謝異常に対する対策: BCAA療法

肝硬変に対する食事療法のコンセンサスとして、ヨーロッパ静脈経腸栄養学会(ESPEN)のガイドライン²⁾(表1)がある。このガイドラインは日本人の体格等から考えて、推奨

*Nutritional management with branched chain amino acids for liver cirrhosis

表1 ESPEN: 肝疾患ガイドライン(2006) 文献²⁾

<p>●一般的事項:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベットサイドで実施可能な SGA や身体計測により患者が低栄養状態のリスクが無いか確認する。(Grade C) ・ 生体電気抵抗分析法(BIA)により位相角や BCM(body cell mass)を測定して、定量的に低栄養状態を評価する。但し、腹水症例での BIA 測定は限界がある。(Grade B) ・ 推奨される摂取熱量は35-40kcal/kgBW/日(Grade C) ・ 推奨される摂取蛋白質量は 1.2-1.5g/kgBW/日(Grade C) <p>●経腸栄養の適応:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な栄養指導を行っても患者が経口的に必要な量の食事を摂取できない場合。(Grade A) <p>●経路:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 至適量の食事が摂取できない場合は、経口的に経腸栄養剤を投与するか (Grade C)、(食道静脈瘤がある場合にも) チューブによる投与を行う (Grade A)。 ・ PEG は合併症の頻度が高く推奨されない (Grade C)。 <p>●経腸栄養剤の組成:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的な蛋白組成が推奨される。(Grade C) ・ 腹水症例では高蛋白・高カロリーの組成を考慮すべきである。(Grade C) ・ 経腸栄養剤施行中に肝性脳症を発症した症例では BCAA を高含有組成の製剤を投与する。(Grade A) ・ 経口の BCAA 補充は進行した肝硬変の予後を改善できる。(Grade B) <p>●予後:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 経腸栄養療法は栄養状態、肝機能を改善し合併症を減らし、生存期間を延長することから推奨される。(Grade A)

されている摂取エネルギー量や蛋白投与量がやや多い点に注意を要する。

我が国における食事療法については第7回日本病態栄養学会のコンセンサス³⁾があり日本人の体格等を考慮し、臨床的に使用しやすい内容となっている。また、総カロリーより200kcal程度を分割し、軽食として就寝前に摂ることを推奨している。いずれのガイドラインでも後述する経口BCAA製剤の使用を推奨している。

蛋白・アミノ酸代謝異常は、その頻度は高く前述のごとく肝硬変の重症度が進行するにつれて顕著となる。本邦では窒素平衡の是正や低栄養の改善を目的に経口BCAA製剤が頻用される。

食事によりBCAAを多く含有し、蛋白不耐症に適する食品の検討もなされたが、種々の食品中に含まれるBCAA量に大きな違いはない。従って、食品から十分な

BCAAを補充し蛋白・アミノ酸代謝異常を是正することには限界があり、経口BCAA製剤が開発された。

(1) BCAA 製剤の種類

本邦では肝硬変にみられる蛋白・アミノ酸代謝異常の是正に対する栄養療法に経口BCAA製剤が用いられている。経口BCAA製剤には肝不全用経腸栄養剤(または肝不全用成分栄養剤)と経口BCAA顆粒剤の2つの剤形がある。

肝不全用経腸栄養剤は、いずれの製剤もBCAAであるバリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)を多く含有し、常用投与量(2~3包/日)により11~17g/日のBCAAの摂取が可能である。これらの製剤は非代償性肝硬変の肝性脳症治療に適応があるが、蛋白質、糖質、脂肪の三大栄養素とビタミン、ミネラルなどを含むため、肝性脳症の改善だけでなく栄養状態の改善効果も期待して投与される⁴⁾。

経口BCAA顆粒剤はBCAAのみの組成で、Val、Leu、Ileが1:2:1.2の比率で配合されている。肝性脳症の見られない非代償性肝硬変で低アルブミン血症を伴う低栄養状態の改善に適応がある。なお、この場合十分な食事摂取が可能な症例が対象である。

BCAA顆粒剤の服用により約8週間で血清のアルブミン濃度の増加改善効果⁵⁾があり、その結果、四肢の浮腫、全身倦怠感、易疲労感、筋肉のけいれんなどの症状の改善がみられることから、肝硬変症のQOLの向上をもたらす肝性脳症の発現頻度の低下や生命予後の延長にも好影響をあたえたと考えられている。

(2) BCAAの効果を左右する因子

経口BCAA製剤の効果については効果のみられない症例も存在することから、投与に際しては効果を左右する因子を認識し、それに対する対策も必要である。臨床効果を左右する因子として服薬コンプライアンスは基本であるが、その他に肝の重症度、肝炎の程度などが上げられる。重症度の進行した症例では経口BCAA製剤による十分な臨床効果を得るには限界がある。

さらに、肝炎の程度も経口BCAA製剤の効果を左右する因子と考えられ血清トランスアミナーゼが100IU/L以上で変動している症例では血清アルブミン濃度の増加

が明らかでなく投与にあたっては血清トランスアミナーゼの安定化も必要と考えられる¹⁾⁶⁾。

(3) 非代償性肝硬変の早期診断

BCAA 製剤の適応は非代償性肝硬変であるが、重症度の進行した例ではBCAA 製剤の効果に限界があることから、非代償期の病態を早期に診断する必要がある。

非代償性肝硬変の血液生化学検査成績を検討すると、血清アルブミン値3.5g/dL以下、BTR(BCAA/Tyr:チロシン)3.5以下、プロトロンビン活性60%以下または血小板数10万/ μ L以下といった特徴がある¹⁾。従って肝硬変症例でこれらの値を示す場合には早晚、浮腫・腹水、肝性脳症、食道・胃静脈瘤などからの消化管出血といった非代償性肝硬変の臨床徴候を示すと考えられ、経口BCAA 製剤の投与の開始を考慮する時期と考えられる。

(4) BCAA 製剤の使い分け

経口BCAA 顆粒剤と肝不全用経腸栄養剤の対象は原則的には違うことから、使い分けが必要である¹⁾⁶⁾。

肝不全用経腸栄養剤は肝性脳症の覚醒後や既往があり、蛋白不耐症を伴う慢性肝不全例に、経口BCAA 顆粒剤は食事摂取が充分にもかかわらず、低アルブミン血症を呈する例に投与されている(図1)が、食事の摂取状況より、十分な食事摂取が可能な場合には経口BCAA 顆粒剤、食事が充分でない場合には肝不全用経口栄養剤を用いるのが実際に即している。

なお、糖尿病合併によるカロリー制限が必要な例や、水分制限が必要な例には顆粒製剤が選択される場合があ

る。逆に、顆粒製剤を投与中に脳症が出現するような例では、蛋白制限とともに経腸栄養剤を投与することが病態に見合う。いずれにせよ肝硬変の栄養代謝障害に対する治療の基本は食事療法であり、症例ごとに食事摂取状況を把握して、食事摂取に対する指導を試みることで、経口BCAA 療法の効果を得るためのキーポイントとなる。

(5) BCAA 製剤の効果

本邦では、全国集計の結果⁷⁾⁸⁾、肝不全用経腸栄養剤により、窒素平衡の改善、低アルブミン血症の改善、筋蛋白量の増加など、アミノ酸、蛋白代謝異常に基づく低栄養状態の改善や、血漿蛋白製剤の節約効果が認められている。また、長期投与により performance status の改善だけでなく生存率の延長⁹⁾も報告されている。

経口BCAA 顆粒剤は、血清アルブミン値をふくむ栄養学的改善効果とともに累積生存率の延長¹⁰⁾が観察されている。

Marchesiniら¹¹⁾の検討でも経口BCAA 製剤を1年間にわたり補充することによりラクトアルブミンやマルトースデキストリンによる対照群に比べ、有害事象の発生率が低下し、生活の質(QOL)が改善されると報告されている。さらに本邦での多施設共同ランダム化比較試験による経口BCAA 顆粒剤の長期の予後のおよぼす影響について検討¹²⁾され、有害事象の減少を含めたBCAAの予後に対する有用性が明らかとなりこれら結果より ESPEN のガイドラインでも BCAA 製剤の積極的な使用推奨の記載がある²⁾。

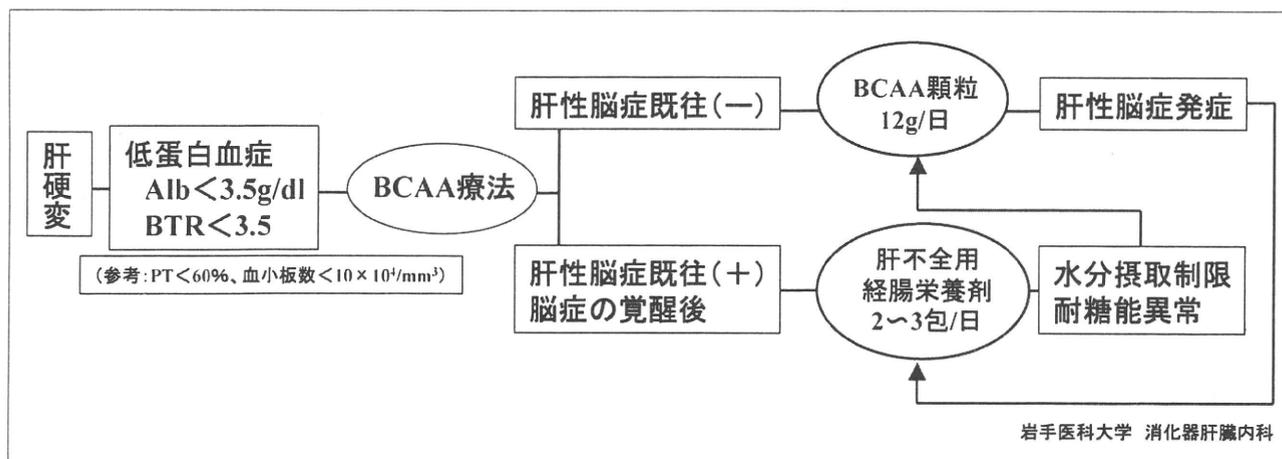


図1 BCAA製剤の使い分け

(6) 肝性脳症合併例での栄養療法

肝性脳症を合併する場合は食事蛋白の制限(0.4-0.6g/kg標準体重)と誘因の除去が基本である。

経口摂取の可能な肝性脳症(I~II度)や高アンモニア血症を認めるような、いわゆる蛋白不耐症の場合は、蛋白制限食(0.4-0.6g/kg標準体重)とし、肝不全用経腸栄養剤を併用した食事とする。昏睡度がIII~VI度では、経口摂取は困難で、BCAA輸液を投与する。

肝硬変ではミネラル、微量元素の異常も認めるが、代表的なものには血中亜鉛濃度の低下がある。適切な補充量については、十分なコンセンサスが得られてはいないが、亜鉛製剤投与により血中アンモニアの低下や尿素窒素合成能の改善が報告されている。

(7) 肝細胞癌合併肝硬変での栄養療法

肝細胞癌(肝癌)についての栄養病態、栄養評価については肝硬変と基本的に同じであり、栄養治療も肝硬変の介入方法と原則的に同様である。

肝硬変では従来から低栄養状態が予後を悪化させる要因として、その改善が強調されてきた。その一方で、近年、ウイルス肝炎やアルコール性肝障害の症例で、肥満が病態の悪化を進展させる因子のひとつであることが注目されている。

最近、多施設共同比較試験の検討¹³⁾における、肝癌の発癌解析より、ハザード比が有意に高くなる因子には、男性、AFPの高値(20ng/mL以上)、糖尿病の合併、血清アルブミン低値とともに、BMI高値であることが報告され

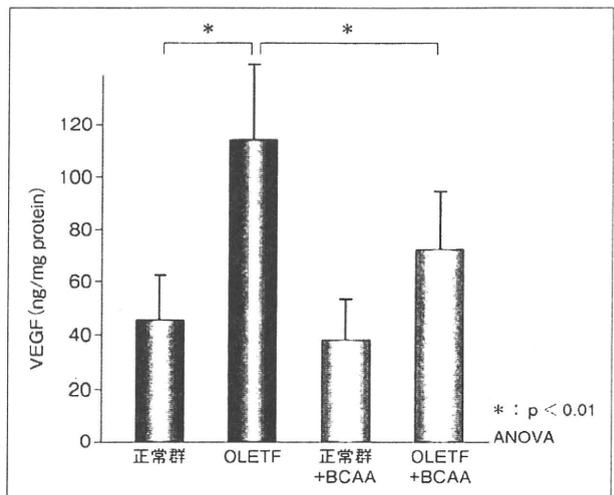


図3 BCAAのVEGF抑制効果(ラット)¹⁵⁾
OLETF: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat: 2型糖尿病モデルラットに肝細胞癌を誘発
VEGF: 血管内皮細胞増殖因子(非癌部の肝臓の濃度)
(J Gastroenterol 44:483-491, 2009)

ている。

従来から、男性やAFP値が肝癌発症に関与することは知られているが、肥満も肝癌発症に関与することが明らかとなり、肝癌に対する栄養療法として単に十分な栄養を与えるという考えではなく、バランスのとれた過不足のない栄養療法が重要となると考えられる。さらに経口BCAA製剤の影響についても検討され¹³⁾(図2)、BMI>25の肥満例に対して経口BCAA製剤の発癌抑制効果が明らかであった。

BCAAの発癌抑制効果の機序については、BCAAの高インスリン血症改善作用との関連などが推察され、最近いくつかの検討がなされている。

Ohnoら¹⁴⁾はBCAA製剤の効果を酸化ストレスとの関連より検討している。C型肝炎ウイルスコア蛋白の存在が酸化ストレスを増強し肝細胞癌の発症に関与することが推測されているが、Ohnoら¹⁴⁾は低アルブミン血症を有するC型肝炎ウイルス陽性の代償性肝硬変にBCAA製剤を6ヶ月間投与した。その結果対照群に比較してBCAA投与群では尿中の8-hydroxy-2'-deoxyguanosineや8-isoprostaneなどのいわゆる酸化ストレスマーカーが有意に低下したことを認めている。

肥満がインスリン抵抗性と密接に関連し

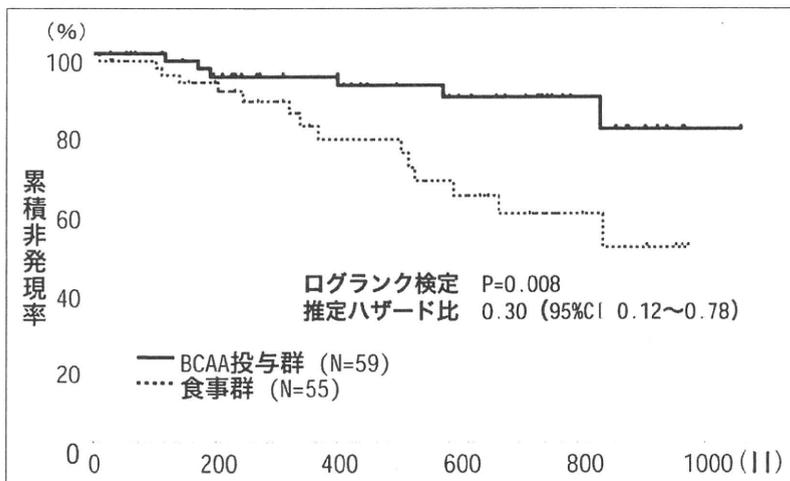


図2 試験開始前BMI25以上の肝硬変症例における肝癌非発症生存曲線(Kaplan-Meier)¹³⁾

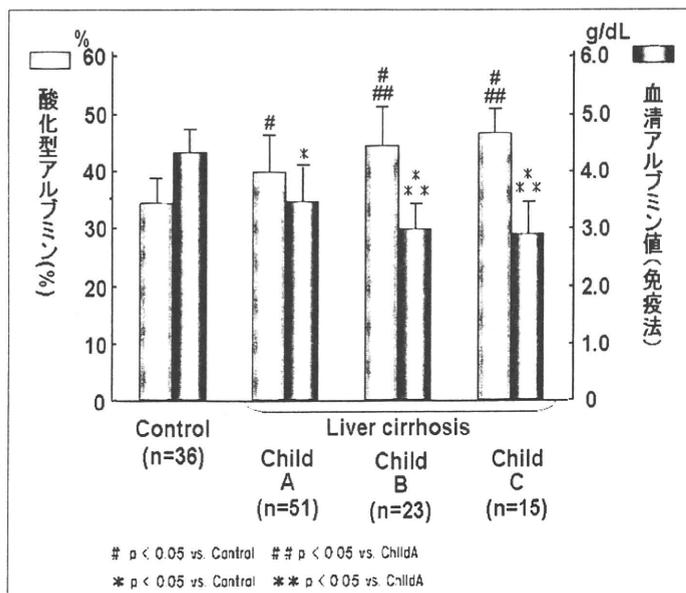


図4 硬変における重傷度別の血清アルブミン濃度と酸化型アルブミンの割合¹⁶⁾
Watanabe A, et al. Nutrition 20:351-357,2004

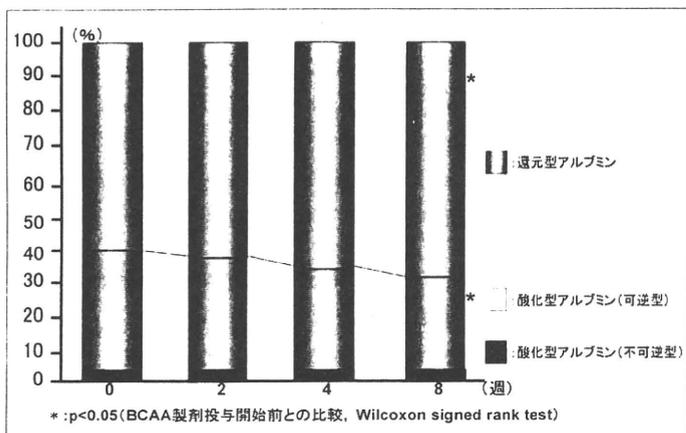


図5 還元型・酸化型(可逆型・不可逆型)アルブミン非の変化¹⁷⁾
(Hepatol Res 37 : 765-770, 2007 より改変)

ていることに注目し、Yoshijiら¹⁵⁾ は実験的に2型糖尿病モデルラットを用いてBCAAの肝発癌に関する作用について検討した(図3)。2型糖尿病モデルにBCAAを投与することにより、肝臓で亢進していた血管内皮細胞増殖因子(VEGF) 蛋白の発現と血管新生は抑制され、前癌病変が有意に縮小されていた結果を認めている。BCAAが血管新生を抑制することで、肝発癌を抑制する可能性があることを示唆した成績であるが、どのような機序によりVEGFの発現を抑制したのかさらなる検討が望まれる。

さらにヒト血清アルブミンのマイクロヘテロジェニティーに注目した検討がある。ヒト血清アルブミンには還元型アルブミン、酸化型アルブミンなどのマイクロヘテロジェニティーがあることが知られている。酸化ストレスとの関係から検

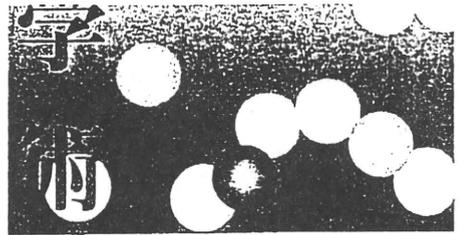
討すると還元型アルブミンの方が酸化型アルブミンに比してラジカル消去能が高いことが報告されている。肝硬変では酸化型のアルブミンの割合が高く、ことに重症度の進行に伴いその程度は明らかとなる¹⁶⁾(図4)。Moriwakiらは肝硬変患者にBCAAを投与し8週間の観察により酸化型アルブミンの割合が減少し還元型のアルブミンの割合が増加することを認めている¹⁷⁾(図5)。さらに同時に測定した酸化ストレスマーカーの過酸化脂質の低下傾向も認めている。還元型アルブミンの抗酸化作用は肝硬変患者の酸化ストレスを除去し肝癌発症に抑制的に作用する可能性があることから、今後血清アルブミンのマイクロヘテロジェニティーの面からみたBCAA製剤の長期効果の検討が必要である。

おわりに

肝硬変における分岐鎖アミノ酸の効果について解説した。蛋白アミノ酸代謝異常には経口BCAA製剤の投与を行い、肝癌の発癌抑制を念頭にした栄養療法が重要である。

参考文献

- 1) Kato A., Suzuki K. How to BCAA preparations. *Hepatology Research*, 30S : S30-S35, 2004.
- 2) Plauth M., Carbe E., Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition : Liver disease. *Clinical Nutrition*, 25 : 285-294, 2006.
- 3) 渡辺明治, 森脇久隆, 加藤章信ほか. 第7回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス (2003) 栄養-評価と治療 20 : 181-196, 2003.
- 4) 盛合理, 鈴木一幸, 加藤章信ほか. 肝硬変に対する高分枝鎖アミノ酸製剤療法. *JJPEN14* : 717-719, 1992.
- 5) 吉田 貴, 加藤昌彦, 森脇久隆ほか. 栄養療法の進歩, 肝疾患-肝炎-. *肝胆膵19* : 33-37, 1989.
- 6) 加藤章信. 分岐鎖アミノ酸製剤の最近の動向-輸液の効果左右する因子と経口剤における使い分けを中心に-. *肝・胆・膵疾患の最新医療, 先端医療技術研究所* : 406-409, 2003.
- 7) 市田文弘, 佐藤俊一, 柴崎浩一ほか. 肝不全用経腸栄養剤SF1008Cの肝硬変患者における臨床評価. *肝胆膵12* : 653-662, 1986.
- 8) 林 茂樹, 青柳 豊, 岡 博ほか. 肝性脳症治療用成分栄養剤ED-Hの比較臨床試験. *JJREN12* : 1267-1285, 1990.
- 9) 市田文弘, 柴崎浩一, 武藤泰敏ほか. 肝性脳症を伴う非代償性肝硬変患者に対する特殊アミノ酸経腸栄養剤の臨床的研究-Historical Dataの比較検討-. *肝臓29* : 1051-1061, 1988.
- 10) 武藤泰敏, 吉田 貴, 佐藤俊一ほか. 肝硬変に対するBCAA-G投与の生命予後への影響. *JJPEN14* : 765-779, 1992.
- 11) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis : a double blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124 : 1792-1801, 2003.
- 12) Muto Y, Sato S, Watanabe A , et al. Effect of branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3 : 705-713, 2005.
- 13) 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. *Hepatology Research*, 35 : 204-214, 2006.
- 14) Ohno T, Tanaka F, Sugauchi E, et al. Suppressive effect of oral administration of branched-chain amino acid granules on oxidative stress and inflammation in HCV-positive patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*, 38 : 683-688, 2008.
- 15) Yoshiji H, Noguchi R, Kidate M, et al. Branched-chain amino acids suppress insulin-resistance-based hepatocarcinogenesis in obese diabetic rats. *J Gastroenterol* 44 : 483-491, 2009.
- 16) Watanabe A, Matsuzaki S, Moriwaki H, et al. Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhosis. *Nutrition* 20 : 351-357, 2004.
- 17) Fukushima H, Miwa Y, Shiraki M, et al. Oral branched-chain amino acid supplementation improves the oxidative/ reduced albumin ratio in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research* 37 : 765-770, 2007.



肝硬変の栄養療法

盛岡市立病院病院長¹⁾ 岩手医科大学消化器肝臓内科²⁾ * 客員教授 ** 教授

加藤 章信 (かとうあきのぶ)^{1) 2)} * 鈴木 一幸 (すずきかずゆき)²⁾ **

◆キーワード
エネルギー代謝異常
蛋白・アミノ酸代謝異常
就寝前補食療法
経口分岐鎖アミノ酸製剤

【要旨】

肝硬変の栄養代謝異常として、蛋白質・エネルギー栄養不良が特徴的である。エネルギー代謝異常対策には肝不全用経腸栄養剤を中心とした就寝前軽食摂取療法が試みられ、長期のエネルギー代謝異常改善が期待される。蛋白アミノ酸代謝異常には経口分岐鎖アミノ酸製剤が用いられ、栄養学的効果とともに有害事象の減少を含めた予後に対する有用性が明らかになっている。

はじめに

肝臓は栄養代謝の中心であり、肝硬変では様々な栄養代謝障害が生じていることが知られている。本稿では肝硬変における栄養病態と、それに対する栄養学的な介入法について解説し、肝硬変に対する栄養療法の意義を概説する。

肝硬変の栄養病態

肝硬変における栄養代謝異常は糖質、脂質、蛋白質・アミノ酸のみならずビタミン、ミネラル、微量元素等にも及び、蛋白質・エネルギー栄養不良 (protein-energy malnutrition: PEM) が特徴的である。

エネルギー代謝異常については、間接熱量測定¹⁾の検討により安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) の亢進とともに、エネルギー基質である脂質の燃焼比率増加と糖質の利用効率低下に基づく非蛋白呼吸商 (non-protein respiratory quotient: nprQ) の低下¹⁾が特徴とされ、この異常は健常者の3日間の絶食状態に相当すると言われている。また、脂質の燃焼比率は重症度の進展に相関し²⁾、nprQと予後の関連では、入院時のnprQが0.85未満の低値を示す症例は予後不良と考えられている³⁾。血漿遊離アミノ酸のインバランスとスとしては、分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acid: BCAA) の減少と芳香族アミノ酸 (aromatic amino acid: AAA) の増加によるFischer比あるいはBCAA/チロシン比 (Branched-chain amino acids tyrosine ratio: BTR) の低下やメチオニン (Met) の増加が見られる。AAAやMetは肝臓で代謝されるアミノ酸であり、肝硬変の重症度が進行すると血中で増加する。一方、BCAAは筋肉や脂肪組織などの末梢組織で代謝されるアミノ酸であるが、肝硬変ではエネルギー源やアンモニア代謝に利用されることから血中で低下する。