

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kwon AH.	Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy	Am J Surg.		in press	2012
海堀昌樹, 権 雅憲	肝疾患 その他の肝腫瘍	消化器外科学レビュー	2012 巻	94-101	2012
海堀昌樹, 石崎守彦, 松井康輔, 権 雅憲	ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人參養栄湯の併用効果の検討	医学と薬学	67 巻	445-447	2012
海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 権 雅憲	【周術期の代謝栄養管理 -ERAS プロトコルを巡って-】肝臓外科手術における ERAS プロトコルの導入	栄養 - 評価と治療	29 巻	145-147	2012
海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 権 雅憲	タコシール症例 肝臓外科領域 肝臓外科手術における ERAS プロトコル	Medical Torch	8 巻	58-60	2012
海堀昌樹, 岩本慈能, 石崎守彦, 松井康輔, 岡崎 智, 神原達也, 井上健太郎, 徳原克治, 吉岡和彦, 権 雅憲	【各領域におけるネオアジュバントの位置付け -2】大腸癌肝転移に対する肝切除術を考慮した術前化学療法	日本外科系連合学会誌	37 巻	696-701	2012
Kaibori M, Sakaguchi T, Matsui K, Ishizaki M, Nakatake R, Matsushima H, Tsuda T, Yoshida K, Okuno M, Wada J, Kwon AH.	[Clinical applications of indocyanine green-fluorescent imaging to liver surgery].	Gan To Kagaku Ryoho Japanese.	39	1978-81	2012
海堀昌樹, 宮内拓史, 松井康輔, 石崎守彦, 中竹利知, 吉内佐和子, 斉田 茜, 大北沙由利, 木村 穰, 権 雅憲	肝がん肝切除手術における運動療法の導入とその臨床効果	消化器外科 NURSING	18	74 - 82	2012
海堀昌樹, 永野浩昭, 土師誠二, 林道廣, 久保正二, 権 雅憲	肝切除手術手技の実態に関する多施設アンケート調査報告 - 大阪府下5大学およびその関連28施設の現状 -	外科	74	1521-1528	2012

肝疾患における糖代謝異常と内臓脂肪蓄積の重要性

佐賀大学医学部内科学肝臓・糖尿病・内分泌内科

水田 敏彦・江口有一郎・河口康典・高橋宏和・尾崎岩太

坪内（司会） 本日の「研究発表」3演題の司会をさせていただきます。最初のご発表は佐賀大学医学部内科学肝臓・糖尿病・内分泌内科の診療准教授であります水田敏彦先生にお願いしております。水田先生のことは皆さまよくご承知だと思いますので、簡単にご略歴をご紹介しますと思います。先生は1984年に佐賀医科大学医学部を卒業になり、87年から89年まで東京医科歯科大学難治疾患研究所に留学されています。その後帰局されて、93年に佐賀医科大学内科助手、98年に内科学内講師、2003年より佐賀医科大学医学部は佐賀大学医学部となっておりますが、2006年に内科講師に昇任され、同時に附属病院診療准教授になられています。日本肝臓学会や日本消化器病学会の評議員もお務めですが、佐賀県はご承知のようにC型肝炎の高浸淫地で、先生がリーダーシップを発揮されて肝疾患の対策と、同時に疫学研究を続けられています。近年は糖尿病・内分泌の側面からNASH関連でも素晴らしいお仕事をされています。水田先生よろしくお願いたします。

●研究の背景

坪内教授からご紹介ありましたとおり、佐賀県は癌が多い県であり、そのナンバーワンを続けているのが肝臓癌です。現在、「10年連続全国1位」という不名誉な結果を残しています。それはとりも直さず、肝ウイルスキャリアの率が高いことに起因します。C型肝炎のキャリア率は2.34%、B型も1.42%と全国平均よりも数が多いということです。

C型肝炎に関しては、全国的にも高齢のキャリア数が多いことが問題になっているかと思えます。平成16年に厚生労働省が行った統計によると、メタボリック症候群（内臓脂肪症候群；MetS）も高齢者、70歳以上が最も多いとされています。ということは、C型肝炎のキャリアの中にも高齢者のMetS、内臓脂肪を蓄積している症例が相当いることが懸念されます。MetSは、脂肪細胞が肥大化して、数も若干増えると言われてはいますが、単に肥大化するだ

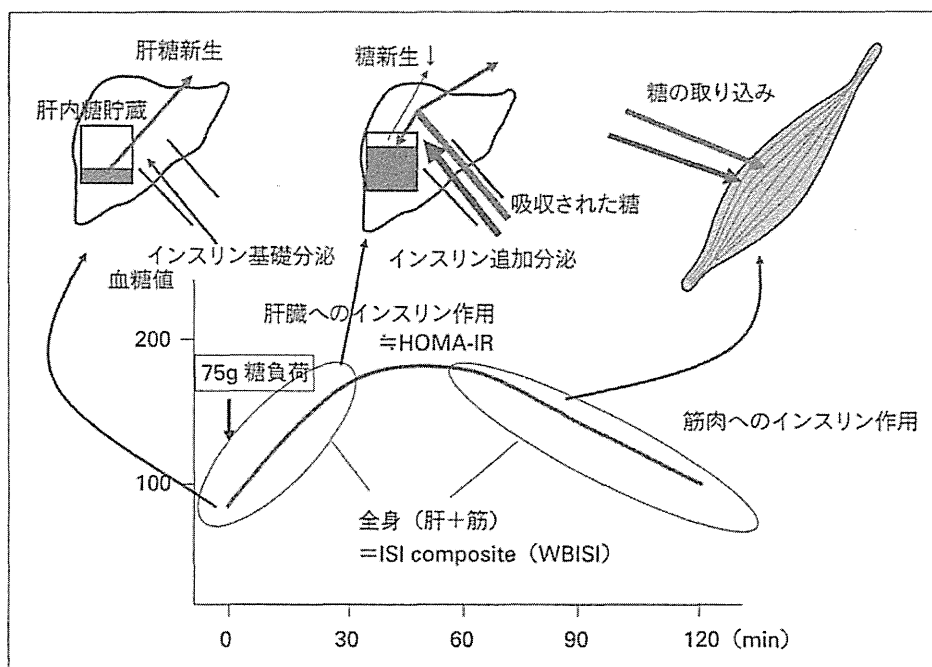


図1 経口糖負荷試験時の糖の流れ

けではなく、MCP-1等のケモカインが出てマクロファージが浸潤しており、近年では「脂肪組織における炎症」という疾患概念となっています。マクロファージの浸潤により脂肪細胞からさらに活発にアディポサイトカインが分泌されるという悪循環が考えられています¹⁾。ご存じのとおり、アディポサイトカインはたくさんありますが、解剖学的な位置からこれらアディポサイトカインは門脈を介して最初に肝臓に運ばれます。ですから肝臓がこれらの影響を受ける可能性が極めて高いことも皆さんご存じのことかと思えます²⁾。

一方、私たちは糖代謝に注目しています。肝疾患患者に対しては75g OGTTの施行を原則としていますが、それにより“糖の流れ”が見えてきます(図1)。空腹時ではインスリンの基礎分泌だけですので、糖新生が活発に行われ、肝臓から糖が放出されます。糖が入るとインスリンの追加分泌があり、糖新生が抑制されて蓄える方向に向かいます。ここで蓄えられなかった糖は筋肉で取り込まれ、血糖値が低下するという流れです。OGTTにより、前半の部分では肝臓のインスリンの作用、後半は筋肉へのインスリンの作用を知ることができます。私たちは、肝臓のインスリン作用についてはHOMA-IRで代用できるのではないかと考えていますが、一方「筋肉だけ」の評価は難しいので、全身的なインスリン感受性〔ISI composite (WBISI)〕を用いて評価します。表1に計算式を示しますが、OGTTのデータを用いて全身的なインスリン感受性が計算できます。

HOMA-IRや糖負荷試験に関するデータは肝疾患についても多く出されていますが、私が懸念することは、かなり条件を厳しく評価しないと間違っただ判断を下す可能性があることです。私どものHOMA-IR測定および糖負荷試験に関する注意点は、①12時間絶食(飲水は水・

表 1 Formulas

Index	Formula	Normal
HOMA- β	$\frac{\text{fasting PI} \times 360}{\text{fasting PG} - 63}$	> 100
HOMA-IR	$\frac{\text{fasting PG} \times \text{fasting PI}}{405}$	< 2
Insulinogenic Index	$\frac{\text{PI (30 min)} - \text{fasting PI}}{\text{PG (30 min)} - \text{fasting PG}}$	> 0.4
ISI composite (WBISI)	$\frac{10,000}{\sqrt{(\text{fasting PG} \times \text{fasting PI}) \times (\text{mean PG} \times \text{mean PI})}}$	> 6

HOMA- β , homeostasis model assessment for β -cell function; HOMA-IR, homeostasis model assessment for insulin resistance; ISI composite, composite insulin sensitivity index; PG, plasma glucose; PI, plasma insulin.

表 2 NAFLD における血清 ALT は内臓脂肪面積と TG, LDL に関連

Serum ALT level = -1.359 + 0.143 × VFA + 0.046 × TG + 0.059 × LDL (Stepwise regression analysis; R ² = 0.217, p < 0.001) Stepwise regression analyses selected VFA, triglyceride and LDL as predictor variables for serum ALT level.
--

Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, et al : J Gastroenterol 2010

茶のみ許可、飴やガムなども摂取しないように注意しておく)で、早朝(午前9時頃まで)に採血する(原則的に入院して行う)、②外来で判定する場合には、HOMA-IR 2以上の症例は①の注意事項を再指導の上で再検を行うこと、を徹底しています。肝生検での入院では、肝生検の朝にOGTTを測定しています。

●NAFLD と内臓脂肪蓄積の関連

NAFLDの病態は、正常な肝の状態から、Simple steatosisを経て、Steatohepatitisへと進むと考えられています。そこに内臓脂肪蓄積がどのように関与するかについて検討しました³⁾。NAFLD(246例)で、肝臓と脾臓のCT値で算出される“L/S比”について、ウエスト周囲径および腹腔内脂肪面積との相関をみると、ともに相関関係がみられます⁴⁾。また、NAFLD(550例)で内臓脂肪面積と相関するパラメーターを検索すると、ALTと強い相関を示すことが分かりました。逆にALT値と相関するパラメーターをみると、体重や肝機能、血圧等、たくさんのパラメーターが有意となりました³⁾。多変量解析を行うと、表2に示す回帰式が得られました。すなわち、ALT値に関しては、内臓脂肪面積と中性脂肪、LDLコレステロールの3つで、ALT値が予測できるという式です。“R² = 0.2”と不十分ですが、

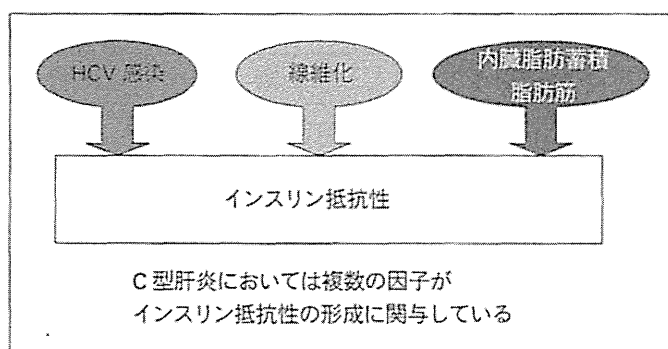


図2 C型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性

内臓脂肪蓄積はNAFLDのALT値に関係すると考えられます。線維化に関して、線維化の進んだNASHと初期のNASHとで比較すると、進行したNASHで内臓脂肪面積が大きいことが分かりました。

以上の検討で結論付けるのは少し乱暴ですが、私たちは、内臓脂肪蓄積は正常肝からSimple steatosisになる段階、およびSimple steatosisからNASHに進行する、特に線維化に関する段階で重要な因子となるのではないかと考えています。

●HCVと内臓脂肪蓄積の関連

C型肝炎とNAFLDの症例で、内臓脂肪面積とHOMA-IRの関係をみると、C型肝炎で $r = 0.614$ 、NAFLDで 0.377 と、前者で傾きが大きいことが分かります。内臓脂肪をグレードで分けると、内臓脂肪が少ない群ではNAFLDとC型肝炎のインスリン抵抗性は同じですが、内臓脂肪が蓄積するに従い、C型肝炎においてよりインスリン抵抗性が強まり、これはインスリン感受性に関しても同様です⁵⁾。また、C型肝炎のALT値についても内臓脂肪が影響することが分かっています⁶⁾。

●HCVにおけるインスリン抵抗性とインターフェロン抵抗性

この内臓脂肪蓄積から起こると考えられるインスリン抵抗性、またこれはその後の治療において、インターフェロン(IFN)抵抗性に関与すると思われるので、その研究の結果を報告したいと思います。

C型肝炎のインスリン抵抗性は非常に複雑です(図2)。C型肝炎ウイルスがインスリン抵抗性を惹起することはよく知られておりますし、線維化が進むとインスリン抵抗性が起きます。それに加えて、私たちは内臓脂肪蓄積や筋肉の脂肪化もインスリン抵抗性に関与していると考え研究しています。

図3は2004年から2009年までのC型肝炎292例でのOGTTの結果です。この集計では、明らかな糖尿病あるいは治療中の糖尿病例は除いています。全体では約7割がNGT、約2割がIGT、1割がDMパターンとなりました。インスリン抵抗性をHOMA-IRの分布でみると(図4)、C型肝炎でも、やはり2未満に多数の症例が集積します。この“2”で切ると、

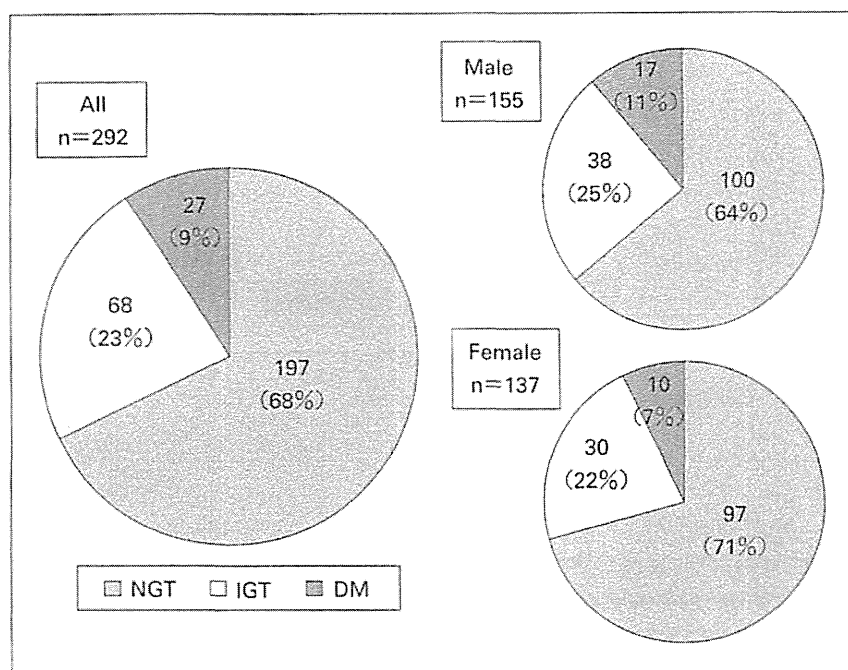


図3 C型慢性肝炎における耐糖能分布—May 2004～Nov 2009—

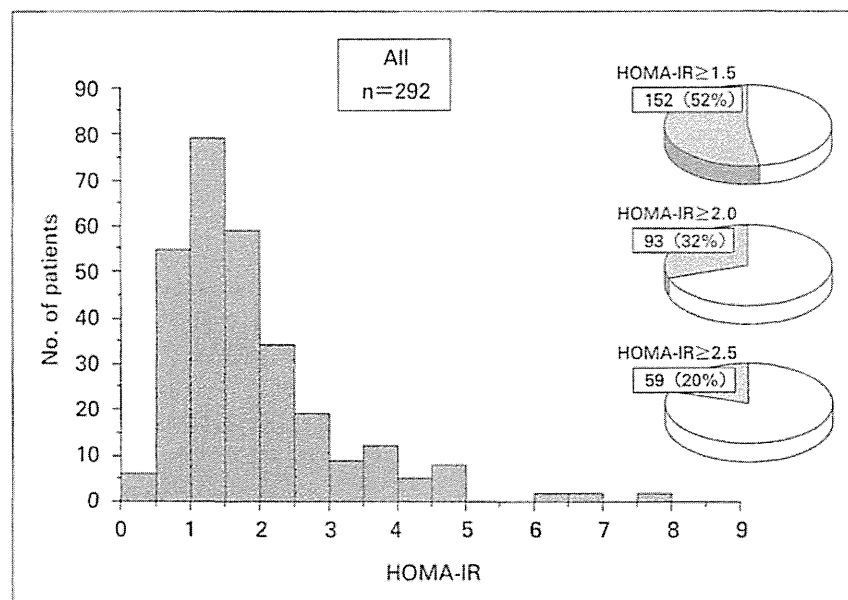


図4 C型慢性肝炎におけるHOMA-IRの分布

約3割が「インスリン抵抗性あり」ということになります。内臓脂肪面積とHOMA-IRの関係も予想どおりで(図5), 100 cm²を超えた辺りでインスリン抵抗性が強まります。病態との関係については, まずALT値とインスリン抵抗性の関連をみると(図6), BMIともやや相関があり, HOMA-IRとも相関があるのですが, 私が一番注目するのは全身のインスリン感受性とALTの相関です。WBISIの6未満が感受性の悪い群となりますが, そこにALT

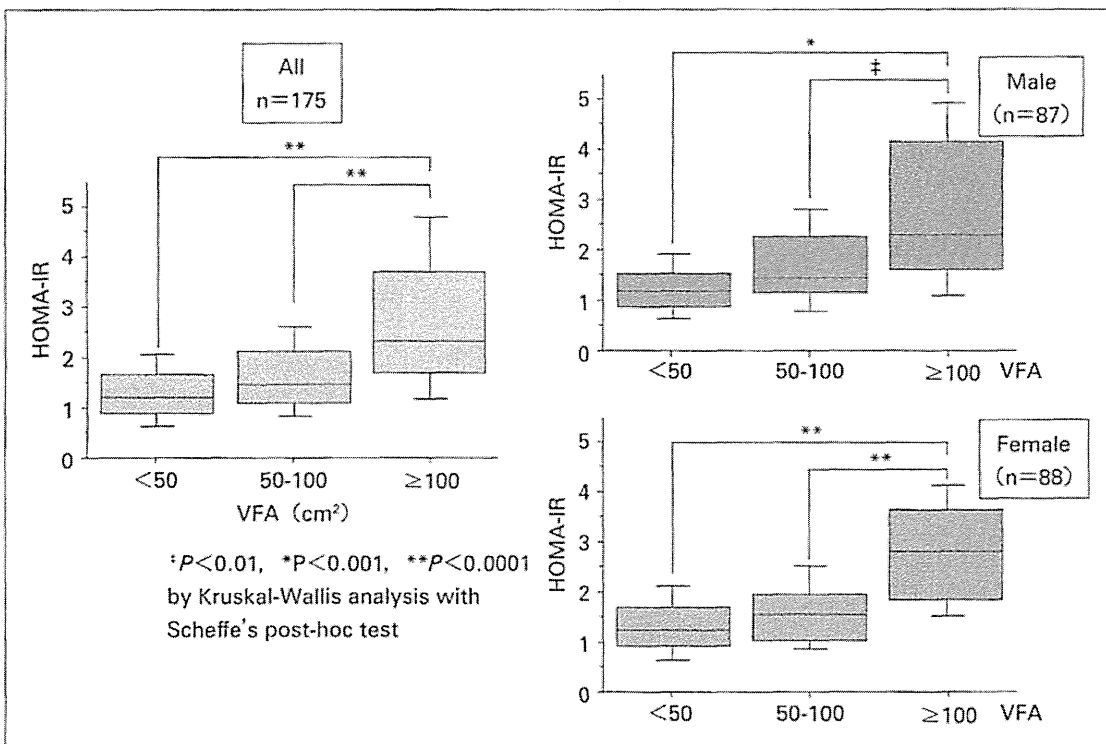


図5 内臓脂肪面積 (VFA) と HOMA-IR

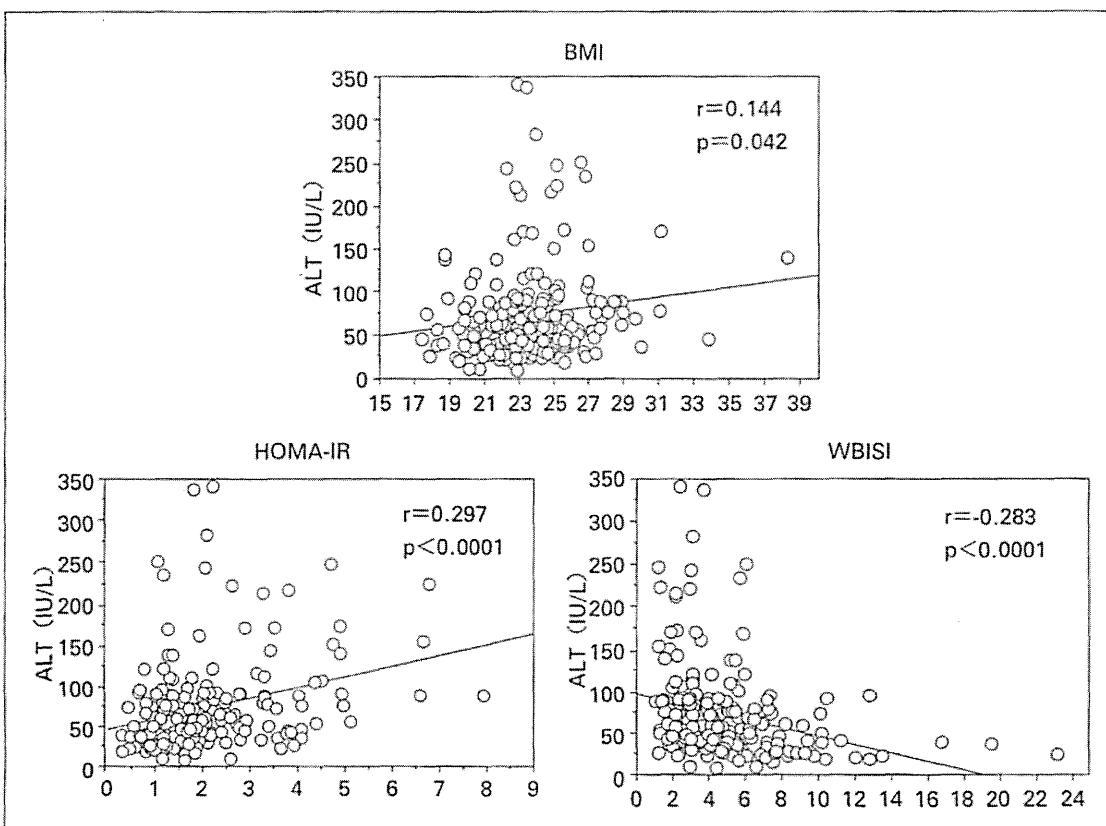


図6 C型慢性肝炎のALT値とインスリン抵抗性(感受性)指数の相関

表3 C型慢性肝炎のAFP値に関わる因子 (n = 265)

	AFP < 10 (n = 206)	AFP ≥ 10 (n = 59)	P-value
Male / Female	105 / 101	32 / 27	0.768
Age (years)	56 ± 11	59 ± 8	0.079
Body mass index (kg/m ²)	23.1 ± 2.8	24.1 ± 3.1	0.024
White blood cell (/μL)	4911 ± 1407	5025 ± 1156	0.567
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 1.4	14.1 ± 1.6	0.311
Platelet (× 10 ⁴ /μL)	17.2 ± 5.6	13.3 ± 4.1	< 0.001
AST (IU/L)	45 ± 26	77 ± 42	< 0.001
ALT (IU/L)	57 ± 47	88 ± 54	< 0.001
γGTP (IU/L)	49 ± 62	79 ± 64	0.002
Total cholesterol (mg/dL)	177 ± 34	169 ± 28	0.080
Triglycerides (mg/dL)	102 ± 63	114 ± 41	0.184
HDL-C (mg/dL) ¹	51 ± 16	46 ± 13	0.038
Albumin (g/dL)	4.2 ± 0.3	3.9 ± 0.4	< 0.001
Ferritin (ng/dL) ²	161 ± 192	264 ± 249	0.001
<hr/>			
Fasting glucose (mg/dL)	89 ± 11	89 ± 10	0.764
2hr-glucose (mg/dL)	128 ± 46	148 ± 50	0.005
Fasting insulin (mU/mL)	7.8 ± 4.1	12.5 ± 7.1	< 0.001
2hr-insulin (mU/mL)	59 ± 57	109 ± 69	< 0.001
HOMA-IR	1.76 ± 1.11	2.78 ± 1.66	< 0.001
WBISI	6.05 ± 3.28	3.71 ± 2.59	< 0.001
Glucose tolerance: NGT/ non-NGT	149 / 57	30 / 29	0.003
<hr/>			
Visceral fat area (cm ²) ³	76 ± 42	89 ± 39	0.015
<hr/>			
Liver histology			
A0-1/A2-3	140/66	19/40	< 0.001
F0-2/F3-4	191/15	33/26	< 0.001

¹ n = 253, ² n = 239, ³ n = 159

高値が集積しており、一方、感受性が良い群には高値例がないというように、クリアに分かれることが分かりました。

一方、C型肝炎において発癌のリスク因子と考えられるAFP値を“10”で分け、10以上群と10未満群で背景の差を検討しました(表3)。血小板数や線維化がAFP値に影響するのはこれまでも報告がありますが、注目すべきは糖代謝やインスリン抵抗性、内臓脂肪面積もAFPに影響する可能性があるということです。これらの因子を多変量解析すると(表4)、「WBISI 5未満」が独立した因子になる可能性が示されました。ここに対する介入によりAFP値がどうなるかについては後ほど示させていただきます。

IFNの治療効果に対するインスリン抵抗性の関与については、全く関係がないとする論文も、関係があるという論文もあります。私たちのOGTTのデータで、初期のペグインターフェロンとリバビリン症例についてみると、SVRグループは血糖もインスリン値も低く、

表 4 AFP ≥ 10 に寄与する因子 (n = 265, multivariate logistic regression analysis)

Variables	Odds ratio	95% CI	P-value
Platelet: < 15 × 10 ⁴ /μL	2.8	1.3-6.0	0.009
AST: ≥ 50 IU/L	3.5	1.2-9.7	0.018
ALT: ≥ 50 IU/L	0.7	0.2-2.0	0.468
γ GTP: ≥ 35 IU/L	2.5	1.1-5.8	0.036
Albumin: < 4 g/dL	0.9	0.4-2.0	0.709
WBISI: < 5.0	3.7	1.6-8.2	0.002
Hepatic inflammation: A2-3	1.9	0.9-4.1	0.110
Hepatic fibrosis: F3-4	3.7	1.5-9.6	0.006

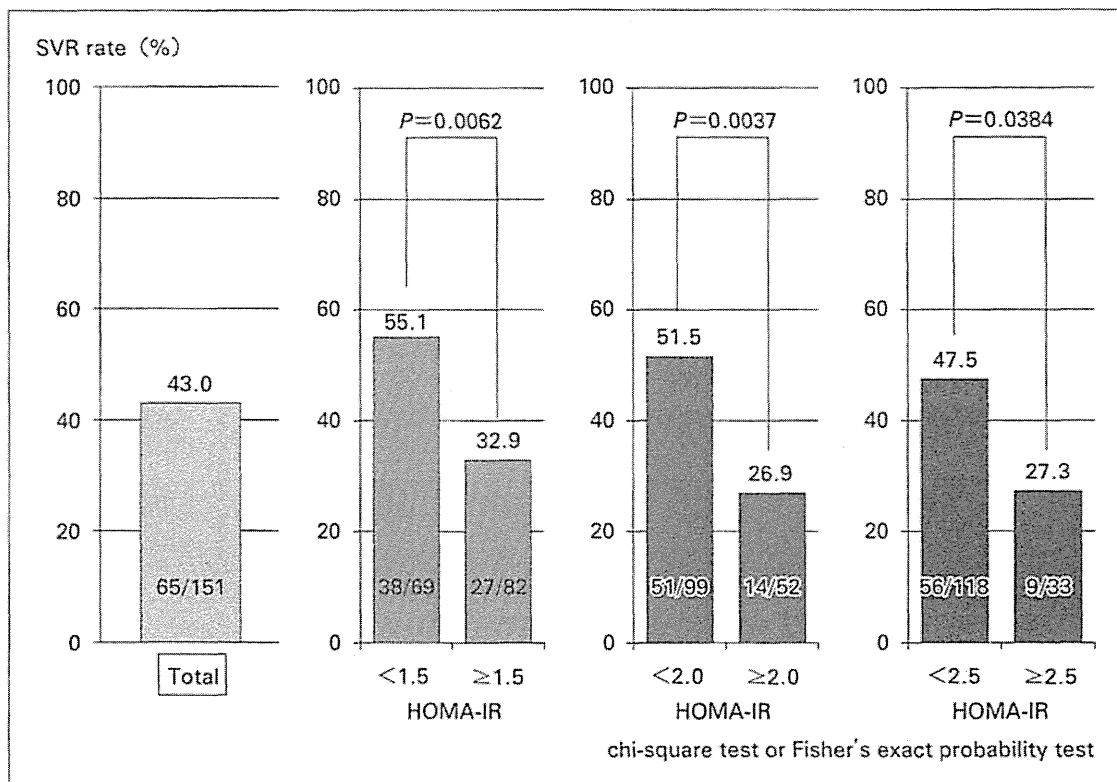


図 7 HOMA-IR と治療効果—Genotype 1b/high (n = 151) —

Non-SVR では OGTT 後半の血糖値およびインスリン値が高く、全身におけるインスリン抵抗性を示すパターンを表しました⁷⁾。

「本当にそうか」ということで、症例を増やし 1b/high の 151 例で解析してみました (図 7)。IFN α-2b とリバビリン治療時代の成績も少し入っており、若干 SVR 率が悪いのですが、やはり HOMA-IR を 2 で切ることで、治療効果に明らかな差が現われ、2 未満で 50%、2 以上で 26% という成績です。1b/high 以外ではあまり大きな影響はないのですが、インスリン抵抗性が強い群では効き目が悪いという傾向があります (図 8)。多変量解析すると (表 5)，

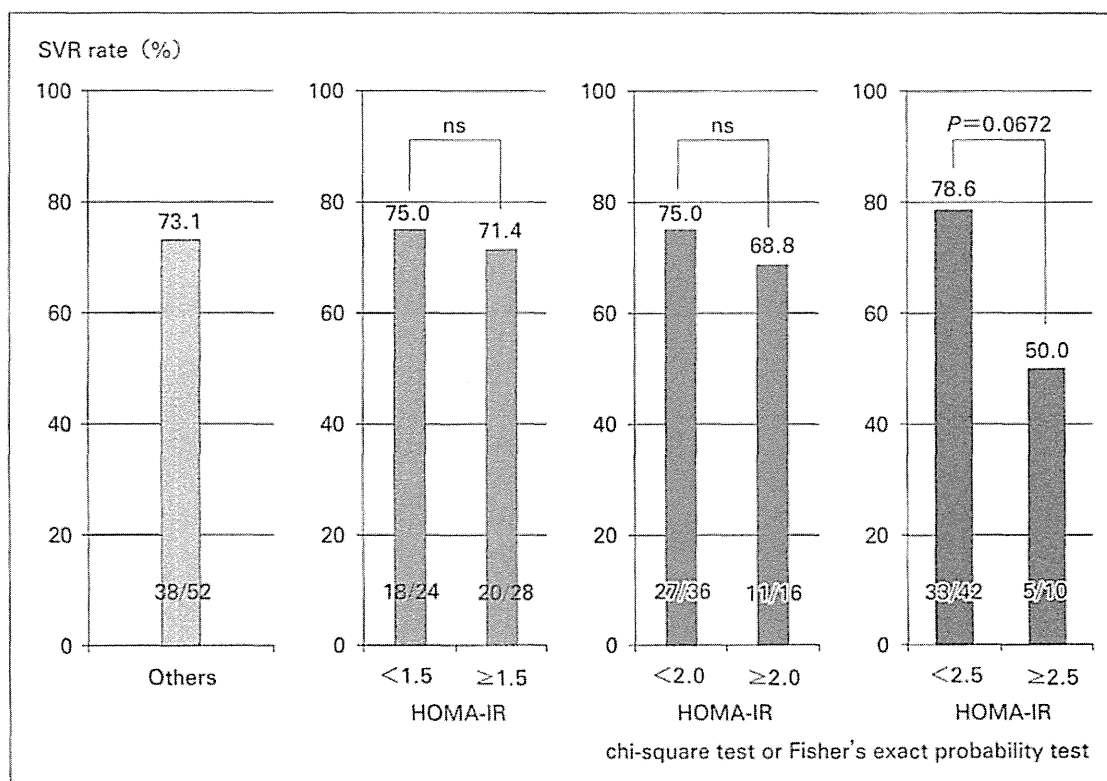


図8 HOMA-IR と治療効果—Others (n = 52) —

表5 SVR に寄与する因子—G1/high, PEG/RBV (n = 145) —

Variables	Odds ratio	95% CI	P-value
Age: < 65	7.942	1.938-32.547	0.0040
Gender: male	3.218	1.079-9.597	0.0360
Alcohol intake: habitual	0.310	0.088-1.096	0.0690
Fibrosis: F2-F4	0.264	0.096-0.729	0.0101
HOMA-IR: < 2.0	3.826	1.178-12.430	0.0256
Albumin: ≥ 4.0	1.482	0.532-4.125	0.4515
AFP: ≥ 10	0.620	0.175-2.194	0.4584
PEG adherence: ≥ 80%	3.325	0.796-13.884	0.0995
RBV adherence: ≥ 70%	3.386	0.871-13.161	0.0783

Multivariate logistic regression analysis

年齢、性、線維化のステージに加え、HOMA-IR（2未満）が有意に独立した因子でした。内臓脂肪面積でも（図9）、80 cm²を超えるところから効き目が悪くなっています。

●IFN 治療における介入効果

インスリン抵抗性に関与する複数の因子のうち、ウイルスや線維化の要因については介入できませんので、内臓脂肪と筋肉への介入を試みました。

プロトコルを図10に示しますが、1b/high 症例62例でHOMA-IRを測定し、2未満をインスリン抵抗性がないグループとしPEG-IFNα とリバビリンの通常の治療を行います

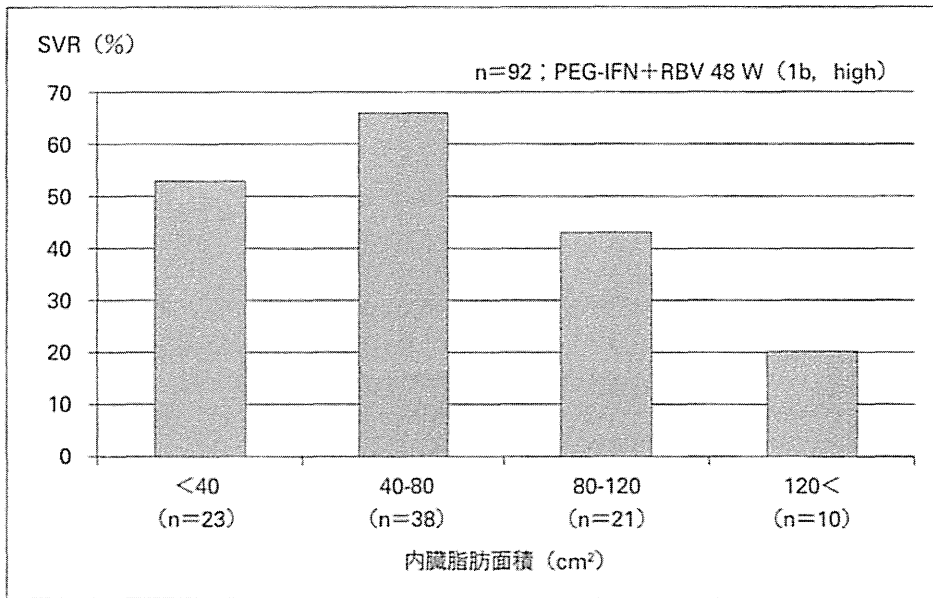


図9 PEG-IFN/RBV 療法における内臓脂肪面積の影響

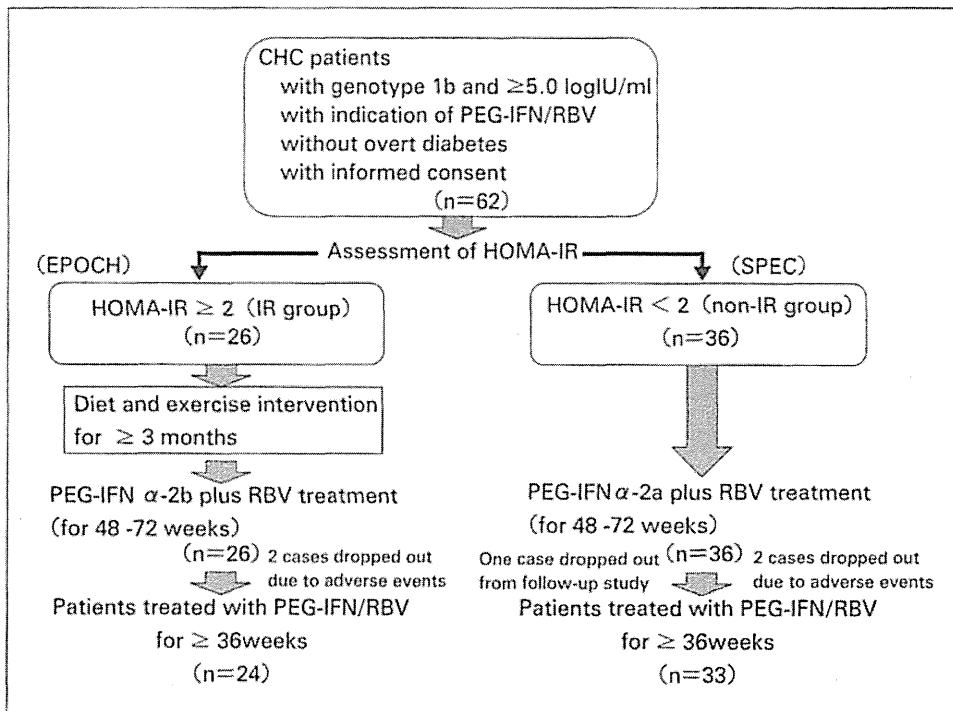


図10 IR-oriented intervention program

(SPEC 試験)。一方、2以上のインスリン抵抗性がある群に対しては3カ月以上食事・運動療法を行っていただき、そののちに同様のIFN治療を行います (EPOCH 試験)。

EPOCH 試験での食事・運動療法の介入前後のOGTTのパターンは (図11)、若干、血糖値もインスリン値も低下しますが、予想していたほどの大きな変化は認められませんでした。しかし、HOMA-IR と WBISI は有意に改善しています。体重、内臓脂肪面積も有意に低下し、

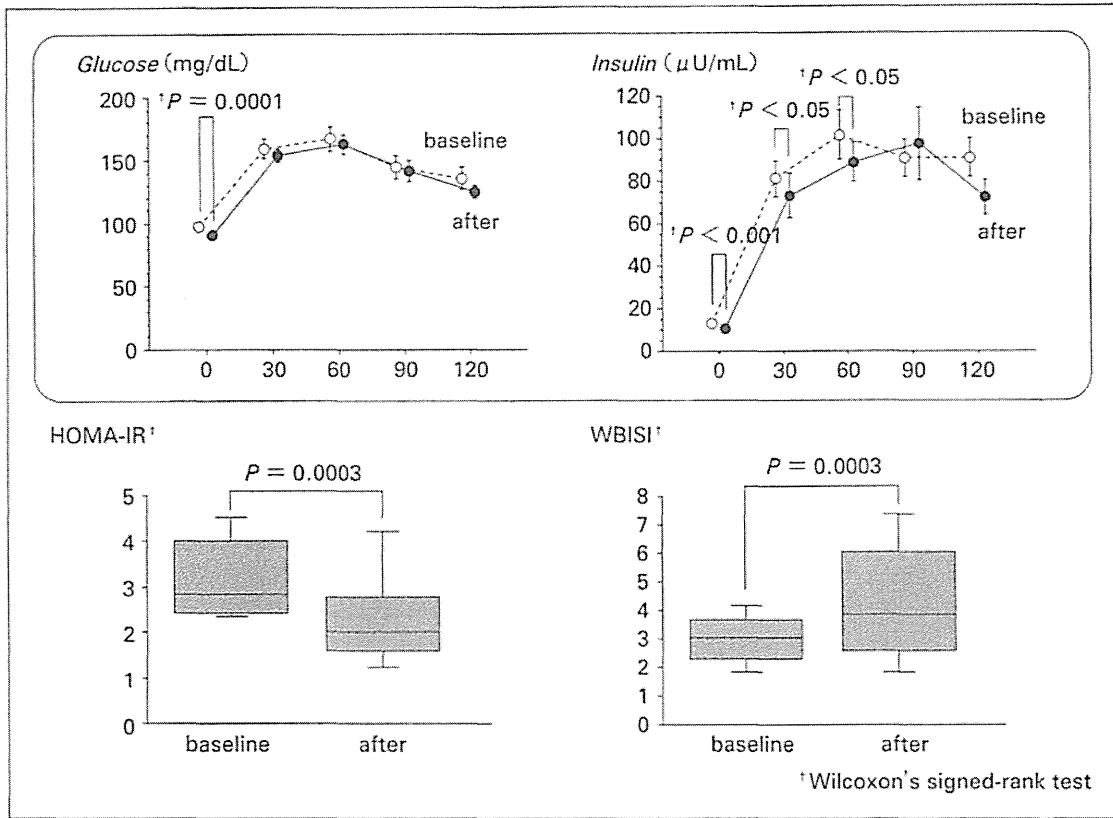


図 11 糖代謝の変化—75 g OGTT (n = 26) —

動脈硬化の指標としてよく用いられる高感度 CRP 値も低下しています。注目すべきは AFP 値が食事・運動療法により有意に低下している点です (図 12)。

以上の食事・運動療法による介入の後に IFN 治療を行いました。最終的な SVR は 40%弱という成績です。ただし、介入以前のデータでは 20%程度ですので、やや上積み効果はあると考えられました (図 13)。一方、SPEC 試験では SVR 率が 84%という成績です (図 14)。つまり、インスリン抵抗性がない群では、高い IFN 治療効果が期待できる、という結果ではないかと考えます。双方を合わせた成績では、今のところ 65%の SVR 率で (図 15)、フィットネスによる介入には、やや上増しの効果があるのではないかと考えています。

●おわりに

私どもはインスリン抵抗性が IFN 治療効果のみでなく、発癌にも影響するのではないかと考えています。そこで OGTT 測定例で追跡調査したところ、発癌の有無で分けると OGTT でのインスリンのパターンには大きな相違はなく、一方、血糖値では、特に 2 時間値が 200 を超える糖尿病パターンで最も発癌率が高いという成績になりました⁸⁾。「インスリン抵抗性が重要なのか、高血糖がリスク要因なのか」についてはよく議論されるところで、いまだコントロールが難しいところがありますが、C 型肝炎においてはもしかしたらインスリン抵抗性よりも高血糖の方が発癌のより高いリスクになるのではないかと考えています。

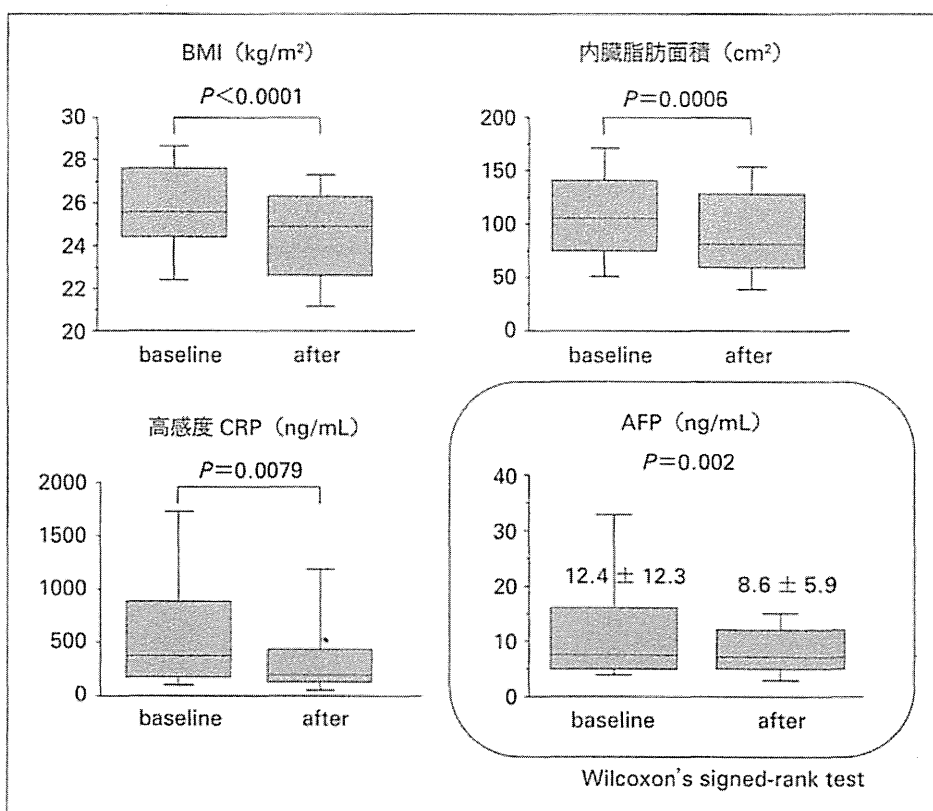


図 12

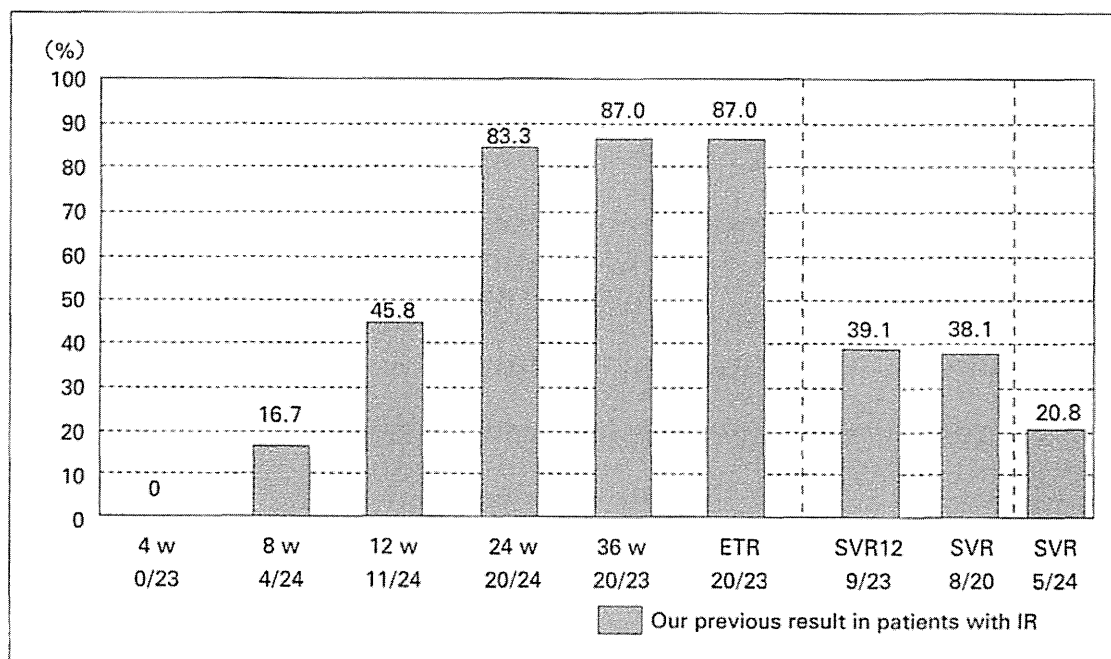


図 13 Viral response rates in IR group (EPOCH)

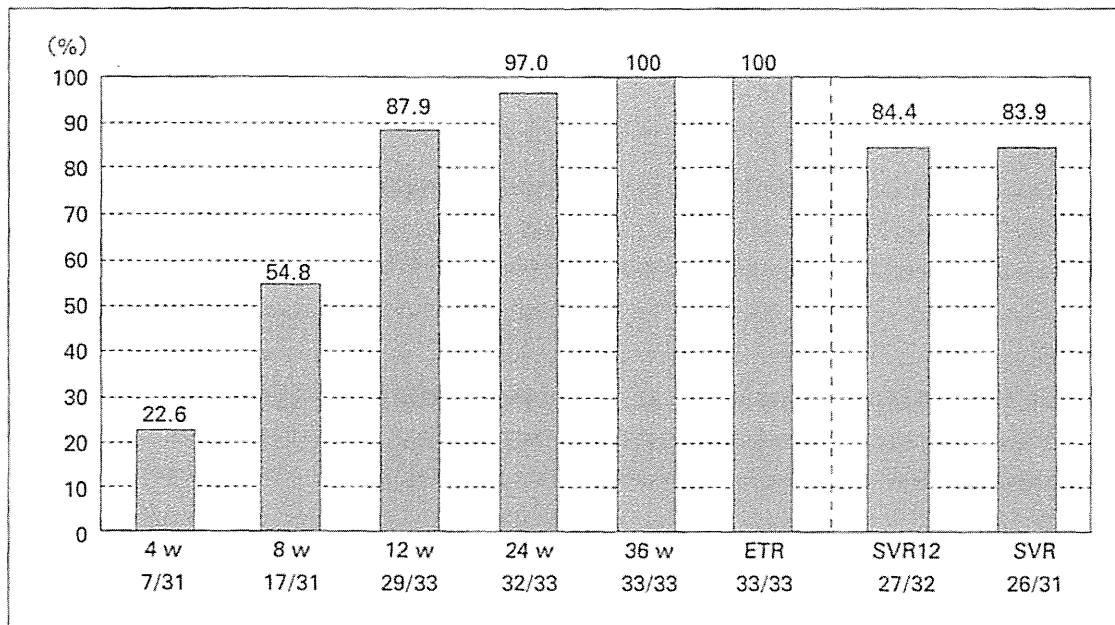


図 14 Viral response rates in non-IR group (SPEC)

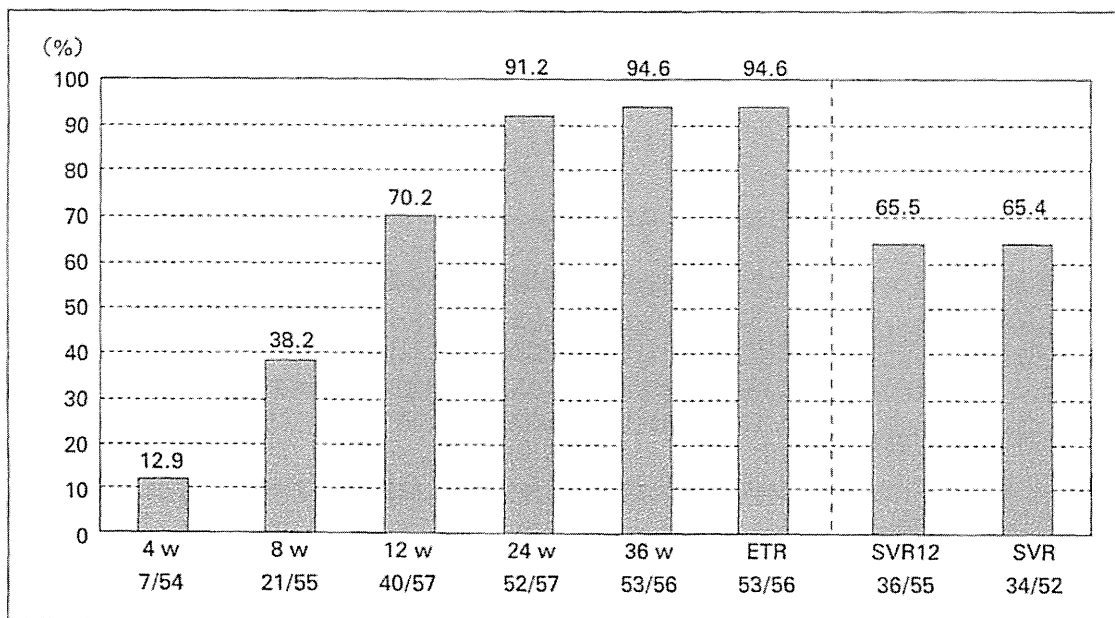


図 15 Overall viral response rates by this intervention program

以上より結論としては、「肝疾患においては Fit, not Fat!!」が今のところの私の考えであります。

References

- 1) Wellen KE, Hotamisligil GS : Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112:1785-8
- 2) 下村伊一郎 : 代謝異常症候群における脂肪組織の意義. 肥満研究 2002 ; 8 : 27-30

- 3) Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, et al : The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 2011; 46 (Suppl 1) :70-8
- 4) Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, et al : Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 2006;41:462-9
- 5) Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, et al : Hepatitis C virus infection enhances insulin resistance induced by visceral fat accumulation. Liver Int 2009; 29: 213-20
- 6) Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Mizuta T, et al : Metabolic factors are associated with serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2011; 46: 529-35
- 7) Mizuta T, Kawaguchi Y, Eguchi Y, et al : Whole-body insulin sensitivity index is a highly specific predictive marker for virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. Dig Dis Sci 2010; 55: 183-9
- 8) Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, et al : Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2011; 46: 790-8

質 疑 応 答

吉治（奈良県立医科大学第三内科） たくさんの素晴らしいデータをありがとうございます。2点お聞きしたいのですが、HOMA-IRとSVRの関係をお示しになり、1b/highでははっきりと出て、それ以外ではあまり差がなかったということでした。C型ウイルスそのものがインスリン抵抗性を引き起こすと思いますが、1bとそれ以外で差が生じた理由というのはどのように考えられますか。

演者 1b型以外ではSVR率が高いですから、インスリン抵抗性の有無にあまり影響されずに治ってしまう可能性があるのではないかと思います。1b/highは治癒率が半数程度なので、そこにインスリン抵抗性が影響したのではないかと考えています。

吉治 NAFLDでは、内臓脂肪と線維化が関係するというデータだったと思いますが、内臓脂肪からのアディポカインのうち、何が一番重要な働きをしていると先生はお考えでしょうか。

演者 測定はしていますが解析は不十分で、スペキュレーションにはなりますが、多くの説からはやはりアディポネクチンが低下することによって線維化が進む可能性があると思います。また、レプチン等もかなり伊東細胞に影響するとするデータもあり、TNF α も大切なキーとなるサイトカインではないかと考えておりますが、まだお話できるようなデータを持ち合わせておりません。

Special Report

Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007–2011

Makoto Shiraki,¹ Shuhei Nishiguchi,² Masaki Saito,² Yoshitaka Fukuzawa,³ Toshihiko Mizuta,⁴ Masaki Kaibori,⁵ Tatsunori Hanai,¹ Kayoko Nishimura,⁶ Masahito Shimizu,¹ Hisashi Tsurumi¹ and Hisataka Moriwaki¹

¹The First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine, Gifu, ²Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, ³Medical Education Center, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, ⁴Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Saga University, Saga, ⁵Department of Surgery, Kansai Medical University, Osaka, and ⁶Center for Nutrition Support and Infection Control, Gifu University Hospital, Gifu, Japan

Aim: Current guidelines recommended adequate nutritional support for patients with liver cirrhosis to improve clinical outcome and quality of life (QOL). However, these evidences were obtained more than 10 years ago when malnutrition prevailed. In recent years, the impact of obesity on liver damage and carcinogenesis has grown. We attempted to elucidate the nutritional state and QOL in present cirrhotics.

Methods: A research group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan recruited 294 cirrhotics between 2007 and 2011. Subjects comprised 171 males and 123 females, 158 of whom had hepatocellular carcinoma (HCC) and Child–Pugh grades A : B : C were 154 : 91 : 49. Anthropometry, blood biochemistry and indirect calorimetry were conducted, and QOL was measured using Short Form-8.

Results: The mean body mass index (BMI) of all patients was 23.1 ± 3.4 kg/m², and 31% showed obesity (BMI ≥ 25.0). In subjects without ascites, edema or HCC, mean BMI was

23.6 ± 3.6 , and 34% had obesity. Protein malnutrition defined as serum albumin of less than 3.5 g/dL and energy malnutrition as respiratory quotient of less than 0.85 appeared in 61% and 43%, respectively, and protein-energy malnutrition (PEM) in 27% of all subjects. Among subjects without HCC, each proportion was 67%, 48% and 30%, respectively. QOL was significantly lower on all subscales than Japanese national standard values, but was similar regardless the presence or absence of HCC.

Conclusion: While PEM is still present in liver cirrhosis, an equal proportion has obesity in recent patients. Thus, in addition to guidelines for PEM, establishment of nutrition and exercise guidelines seems essential for obese patients with liver cirrhosis.

Key words: body mass index, energy malnutrition, liver cirrhosis, protein malnutrition, quality of life

INTRODUCTION

BECAUSE THE LIVER plays the central role in nutrient and fuel metabolism, protein-energy malnutrition (PEM) is common in patients with liver cirrhosis.^{1,2} Moreover, such malnutrition leads to poor prognosis and decline in the quality of life (QOL) of cirrhotics.^{3,4}

Branched-chain amino acid (BCAA) administration for protein malnutrition raises the serum albumin level

and improves the QOL and survival of patients with liver cirrhosis.^{5–8} Treatment with late-evening snack (LES) for energy malnutrition improves respiratory quotient (RQ), liver dysfunction and QOL.^{9,10}

Therefore, the guidelines for the treatment of liver cirrhosis by Japanese Society of Gastroenterology,¹¹ American Society for Parenteral and Enteral Nutrition¹² and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism¹³ recommend such nutritional therapy.

However, these evidences were obtained in the cirrhotic patients recruited from 1995–2000, where protein or energy malnutrition prevailed in 50–87%.^{1–4} In contrast, in the next 10 years, obesity rate in the cirrhotic patients rose to approximately 30%.¹⁴ More recently, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) or the

Correspondence: Dr Makoto Shiraki, The First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan. Email: mshiraki-gif@umin.ac.jp
Received 11 August 2012; revision 7 October 2012; accepted 15 October 2012.

hepatic inflammation, fibrosis and carcinogenesis due to obesity became the topics.^{14–16}

Therefore, it is essential to re-evaluate a nourishment state of the current cirrhotic patients to update the guidelines. In this report, we investigated comprehensive data on the nourishment state and QOL in a large group of patients with liver cirrhosis recruited in the years 2007–2011.

METHODS

Patients

TWO HUNDRED AND ninety-four patients with liver cirrhosis (171 men and 123 women; mean age, 68 ± 10 years) undergoing treatment between 2007 and 2011 were recruited by a Research Group (Gifu University, Hyogo College of Medicine, Aichi Medical University and Saga University) supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Liver cirrhosis was diagnosed by clinical and laboratory profiles and by histological examination of liver biopsy specimens. The etiology of cirrhosis was hepatitis B virus in 35 patients, hepatitis C virus in 204, alcohol in 25, NASH in six and others in 24. Child–Pugh classification of the disease severity¹⁷ was A in 154 cases, B in 91 cases and C in 49 cases. One hundred and fifty-eight patients had hepatocellular carcinoma (HCC), and their clinical stage was I

in 41 patients, II in 41, III in 54 and IV in 22. Clinical profiles of the patients are presented in Table 1. The proportion of patients supplemented with BCAA or LES rose in parallel with the increasing grade of Child–Pugh classification. Patients with fever, HIV infection, overt infectious disease (septicemia, pneumonia, urinary tract infection), renal insufficiency or under immunomodulatory therapy were excluded. The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of Gifu University Graduate School of Medicine, and informed consent was obtained from all patients. The study protocol was in agreement with the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 1983.

Hematological examinations

Blood was drawn for routine laboratory examinations in the early morning after overnight fasting on the day of metabolic studies. Serum albumin, total bilirubin, alt alanine aminotransferase, prothrombin activity and urinary nitrogen (UN) were measured with a standard clinical analyzer at the central laboratory in each hospital.

Nutritional assessment

Metabolic studies were carried out using an indirect calorimeter (Aeromonitor AE-300S; Minato Medical Science, Osaka, Japan) to estimate non-protein re-

Table 1 Clinical and biochemical profiles of patients with liver cirrhosis

	Cirrhosis (n = 294)	Child A (n = 154)	Child B (n = 91)	Child C (n = 49)	P
Age (years)	68 ± 10	68 ± 10	68 ± 10	68 ± 12	n.s.
Sex (male/female)	171/123	90/64	51/40	30/19	n.s.
Height (cm)	159 ± 9.1	159 ± 9.0	159 ± 9.1	159 ± 9.7	n.s.
Weight (kg)	59 ± 11	58 ± 9.6	59 ± 11	60 ± 13	n.s.
Body mass index (kg/m ²)	23.1 ± 3.4	22.9 ± 3.0	23.4 ± 3.6	23.6 ± 4.0	n.s.
Etiology (HBV/HCV/alcohol/others)	35/204/25/30	20/108/11/15	11/62/8/10	4/34/6/5	n.s.
Hepatocellular carcinoma (+/-)*	158/136	84/69	54/38	20/29	n.s.
Number of patients					
Treated with BCAA	97	35	45	17	<0.01
Supplied with LES	36	8	19	9	<0.01
Albumin (g/dL)	3.3 ± 0.6	3.6 ± 0.5	3.0 ± 0.4	2.6 ± 0.4	<0.01
Total bilirubin (mg/dL)	1.4 ± 1.8	0.9 ± 0.4	1.5 ± 1.2	3.2 ± 3.8	<0.01
Alanine aminotransferase (IU/L)	44 ± 31	43 ± 30	44 ± 29	45 ± 40	n.s.
Prothrombin time (%)	81 ± 30	91 ± 32	75 ± 23	66 ± 22	<0.01

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; BCAA, branched-chain amino acids; LES, late-evening snack; n.s., not significant.

Data are presented as number of patients or mean \pm standard deviation.

Statistical analysis was performed by one-way ANOVA or contingency table analysis for distribution among Child–Pugh grades A, B and C.

*Clinical stage of hepatocellular carcinoma was I in 41 patients, II in 41, III in 54 and IV in 22.

spiratory quotient (npRQ) from measured oxygen consumption/min (VO_2), carbon dioxide production/min (VCO_2) and total urinary nitrogen using the following equation:^{18–20}

$$\text{npRQ} = (1.44\text{VCO}_2 - 4.890\text{UN}) / (1.44\text{VO}_2 - 6.04\text{UN}).$$

Measurements were performed between 07.00 and 09.00 hours while the patients were still lying in bed. The last meal was served at 18.00 hours on the previous day.

We measured height and bodyweight, and calculated body mass index (BMI).

QOL questionnaire

Health-related QOL was measured using the Short Form-8 (SF-8) questionnaire.^{21–23} The SF-8 contains eight questions that provide a quantitative evaluation on each of eight subscales: (i) physical functioning (PF); (ii) role physical (RP); (iii) bodily pain (BP); (iv) general health perception (GH); (v) vitality (VT); (vi) social functioning (SF); (vii) role emotional (RE); and (viii) mental health (MH).

Statistical analysis

Data were expressed as the mean and standard deviation. Comparisons of measured values among Child–Pugh classification grade A, B and C were performed using one-way ANOVA. Comparisons of sex, etiology and the presence of HCC among Child–Pugh classification grades were performed using contingency table analysis. Measured QOL was analyzed by z-test or Student's *t*-test between each group. Data analysis was performed using JMP ver. 5.1J (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan) and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

BMI of the patients with liver cirrhosis

THE MEAN BMI of all patients with liver cirrhosis was $23.1 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$.

The ratio of obese subjects with BMI of 25 or higher was 30.6% and that of less than 18.5 kg/m^2 was 5.1%, respectively (Fig. 1).

We then excluded patients with ascites, edema or HCC to match the present cohort with those reported in 2002.⁴ The number of patents in this cohort was 95, and Child–Pugh grades A, B and C were 71:22:2, respectively. Mean BMI was $23.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$, and BMI of

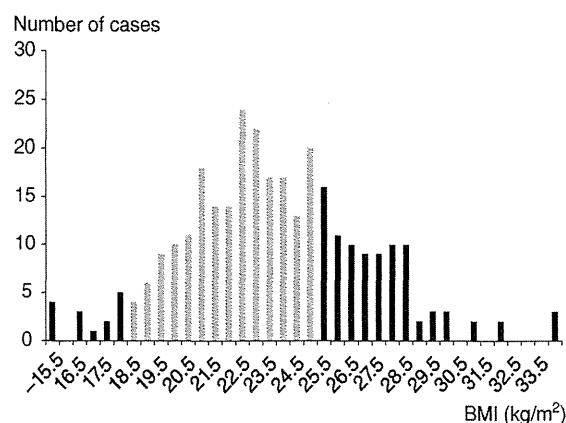


Figure 1 Distribution of body mass index (BMI) in patients with liver cirrhosis. Total number of patients = 294. Obese subjects ($\text{BMI} \geq 25$) were present in 30.6%, lean ones ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$) were in 64.3% and emaciation ($\text{BMI} < 18.5$) was observed in 5.1%.

less than 18.5 kg/m^2 and 25.0 kg/m^2 or higher were observed in 9.2% and 33.7%, respectively (Fig. 2).

Incidence of protein malnutrition, energy malnutrition and PEM in patients with liver cirrhosis

We examined nutritional status in 181 patients with liver cirrhosis that underwent indirect calorimetry. In these patients, the male : female ratio was 112:69, HCC

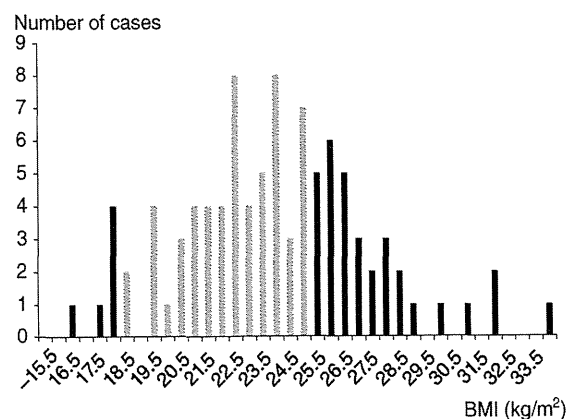


Figure 2 Distribution of body mass index (BMI) in cirrhotic patients without ascites, edema or hepatocellular carcinoma. Total number of patients = 95. Obese subjects ($\text{BMI} \geq 25$) were present in 33.7%, lean ones ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$) were in 57.1% and emaciation ($\text{BMI} < 18.5$) was observed in 9.2%.

Table 2 Incidence of protein and energy malnutrition in patients with liver cirrhosis

Energy nutritional state	Protein nutritional state	
	Normal (%)	Malnourished (%)
Normal (%)	42 (23%)	62 (34%)
Malnourished (%)	28 (16%)	49 (27%)

Protein malnutrition was defined as serum albumin level of <3.5 g/dL and energy malnutrition as a respiratory quotient of <0.85.

Total number of patients = 181.

Data are presented as number of patients (%).

was present in 94, and Child–Pugh grades A : B : C were 90:58:33. When protein malnutrition was defined as serum albumin level of less than 3.5 g/dL and energy malnutrition as a non-protein respiratory quotient of less than 0.85, protein malnutrition was found in 61%, energy malnutrition in 43% and PEM in 27% (Table 2). Similarly, among 87 patients without HCC (Child–

Table 3 Incidence of protein and energy malnutrition in cirrhotic patients without hepatocellular carcinoma

Energy nutritional state	Protein nutritional state	
	Normal (%)	Malnourished (%)
Normal (%)	13 (15%)	32 (37%)
Malnourished (%)	16 (18%)	26 (30%)

Protein malnutrition was defined as serum albumin level of <3.5 g/dL and energy malnutrition as a respiratory quotient of <0.85.

Total number of patients = 87.

Data are presented as number of patients (%).

Table 5 Comparison of health-related quality of life in cirrhotics by the presence or absence of hepatocellular carcinoma

Subscales	Absence of hepatocellular carcinoma	Presence of hepatocellular carcinoma	P
Physical functioning	43.4 ± 4.9	44.2 ± 5.5	n.s.
Role physical	41.1 ± 6.3	42.1 ± 6.8	n.s.
Bodily pain	47.8 ± 5.3	48.7 ± 5.1	n.s.
General health perception	44.9 ± 4.5	45.4 ± 3.9	n.s.
Vitality	46.5 ± 4.3	48.4 ± 4.2	n.s.
Social functioning	45.3 ± 5.0	46.8 ± 5.4	n.s.
Role emotional	45.3 ± 5.0	45.8 ± 6.1	n.s.
Mental health	46.6 ± 3.9	48.5 ± 4.0	n.s.

n.s., not significant.

Data are presented as mean ± standard deviation.

Statistical analysis was performed by z-test between the presence and absence of hepatocellular carcinoma.

Pugh grades A : B : C, 36:27:24), 67% had protein malnutrition, 48% had energy malnutrition and 30% had PEM (Table 3).

Health-related QOL of the patients with liver cirrhosis

We examined health-related QOL in 114 patients with liver cirrhosis (64 men and 50 women) using the SF-8. Sixty-two patients had HCC, and Child–Pugh grades A : B : C were 63:26:25.

Quality of life of all subjects was significantly lower on all subscales than Japanese national standard values (Table 4),²⁴ but no difference was observed between the presence and the absence of HCC (Table 5).

Table 4 Comparison of health-related quality of life between the Japanese national standard and the patients with liver cirrhosis

Subscales	Japanese national standard	Patients with liver cirrhosis	P
Physical functioning	50.1 ± 5.0	43.8 ± 5.2	<0.01
Role physical	50.2 ± 5.3	41.6 ± 6.6	<0.01
Bodily pain	51.3 ± 8.3	48.3 ± 5.3	<0.01
General health perception	50.6 ± 6.6	45.2 ± 4.4	<0.01
Vitality	52.4 ± 5.5	47.5 ± 4.3	<0.01
Social functioning	50.2 ± 6.6	46.1 ± 5.3	<0.01
Role emotional	51.3 ± 4.5	45.6 ± 5.7	<0.01
Mental health	53.3 ± 5.4	47.6 ± 4.0	<0.01

Data are presented as mean ± standard deviation.

Statistical analysis was performed by Student's *t*-test between the Japanese national standard²⁴ and the patients with liver cirrhosis.

DISCUSSION

PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION is a common manifestation in cirrhotic patients with reported incidences as high as 50–87%.^{1,2} Protein nutrition is usually evaluated by serum albumin level and, for energy nutrition, indirect calorimetry is recommended for precise analysis.¹³ Energy malnutrition typically shows reduced carbohydrate oxidation, increased fat oxidation and decline in npRQ measured by indirect calorimetry. It is reported that PEM worsens prognosis and QOL in patients with liver cirrhosis.^{3,4} Thus, intervention for PEM is an important issue in the clinical management of liver cirrhosis.

For this purpose, BCAA administration for protein malnutrition raises the serum albumin level and improves QOL and survival of patients with liver cirrhosis.^{5–8} LES for energy malnutrition improves npRQ, liver dysfunction and QOL.^{9,10} Thus, many guidelines^{11–13} recommend such nutritional therapy for liver cirrhosis.

However, these evidences were obtained in the cirrhotic patients recruited from 1995 through 2000 where malnutrition prevailed but obesity was apparently less (20%)⁴ than the general cohort (30%).²⁵ In the next 10 years, obesity rose by approximately 1.5 times in the patients with chronic liver disease in Japan.¹⁴ In addition, presence of diabetes mellitus, hyperinsulinemia or obesity is currently regarded as a significant risk factor for liver carcinogenesis.^{14–16} Furthermore, the relationship between obesity and liver inflammation and fibrosis, including NASH has become an important issue in recent years. Therefore, it is necessary to elucidate the nourishment state of the present cirrhotic patients to update guidelines. Thus, we report in this paper a comprehensive survey of the nourishment state and QOL in the present patients with liver cirrhosis.

The etiology of the 294 cirrhotics was hepatitis B virus in 11.9%, hepatitis C virus in 69.4%, alcohol in 8.5%, NASH in 2.0% and others in 8.2% in this study. In the 44th Annual Meeting of Japan Society of Hepatology in 2008 (Matsuyama), the reported etiology of 33 379 cirrhotics was hepatitis B virus in 13.9%, hepatitis C virus in 60.9%, alcohol in 13.6%, NASH in 2.1% and others in 9.5%,²⁶ indicating similar patient composition between two studies.

Obesity is defined by BMI of 25 or higher in Japan but by 30 or higher by World Health Organization. In this study, the mean BMI excluding patients with ascites, edema or HCC was 23.6 ± 3.6 kg/m² and the ratio of obese subjects with BMI of 25 or higher was 33.7% of

these patients (Fig. 2). The proportion of obese people in the general population of Japan at matched age was 30.5% in 2009.²⁵ Thus, an equal or greater proportion of patients with liver cirrhosis has obesity than the general population of Japan at present.

The increase in obesity, or excess energy nutrition status, and subsequent impaired glucose metabolism potentially bring about an unfavorable outcome in cirrhotic patients. Actually, excess energy nutrition contributed to induce carcinogenesis in liver cirrhosis,^{15,27,28} and the number of obese subjects doubled in the candidates for liver transplantation in the previous 10 years in the USA.^{29–31}

As to PEM exactly defined by serum albumin and npRQ, Tajika *et al.* reported that protein malnutrition was identified in 75%, energy malnutrition in 62% and PEM in 50% of 109 patients with liver cirrhosis in 1995.⁴ In our study, 87 patients without HCC composed a group to show comparable backgrounds to those by Tajika *et al.*⁴ Among them, 67% had protein malnutrition, 48% had energy malnutrition and 30% had PEM (Table 3). Taken together, the protein malnutrition remains almost similar in liver cirrhosis, but the patients with energy malnutrition, particularly PEM, substantially decreased.

The above-mentioned results urge that two concerns are addressed. The first is the effect of altered nutritional state of cirrhotics on their QOL, and the second is a question if exercise should be prescribed for obese cirrhotics. Regarding QOL, reduction in bodyweight achieved by chronic liver disease patients with obesity was associated with improved liver dysfunction, histology or QOL.^{32,33}

In this study, basal QOL was estimated by the SF-8, and was significantly lower on all subscales than Japanese national standard values. However, no difference was observed by the presence or absence of HCC. In contrast, QOL of cirrhotic patients significantly correlated with the grade of disease severity as defined by the Child–Pugh classification (data not shown). It was thus suggested that the degree of the hepatic functional reserve contributed to a greater extent than the progression of cancer as for QOL of cirrhotic patients.

In conclusion, while PEM is still present in liver cirrhosis, a greater proportion shows obesity in Japanese patients at present. Because exacerbated inflammation, fibrosis and carcinogenesis has been reported in obese patients with liver cirrhosis, the present findings urge revision of nutritional and, possibly, establishment of exercise guidelines for obese patients with liver cirrhosis, in addition to the current PEM guidelines.