

肝癌合併肝硬変例の栄養評価の試み (第2報)

Nutritional Assessment of Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis Part 2

(1991年4月3日受理)

山本 純子 沖田美佐子
Junko Yamamoto Misako Okita

Key words: 肝細胞癌, 栄養評価, 3-メチルヒスチジン

I はじめに

肝癌合併肝硬変 (以下, HCCという) 例では, 肝硬変 (以下, LCという) にみられるたん白栄養不良状態に加えて, 腫瘍への窒素移動が起こるためたん白崩壊をきたし, 著しいたん白欠乏状態にあると考えられる。第1報¹⁾で, HCC 9例を対象に栄養評価を試みた結果, LC例より一層のたん白栄養不良状態にあることを認め報告した。今回は, 前報の症例にさらに7例を加え, たん白・アミノ酸を中心にHCC例の栄養評価と栄養治療について考察した。

II 対象および方法

岡山大学医学部附属病院第一内科に入院したHCC16例〔男14例, 女2例, 平均年齢60±8歳〕を対象とした (表1)。

すなわち, 慢性肝炎・肝硬変治療食給与が12例, 肝不全治療食給与が2例, 糖尿病治療食給与が2例で, このうち慢性肝不全用分枝鎖アミノ酸栄養剤であるアミノレバンEN〔100g中にバリン (Val) 3.2g, ロイシン (Leu) 4.1g, イソロイシン (Ile) 3.8gを含み, 分枝鎖アミノ酸:BCAA (Val+Leu+Ile)/芳香族アミノ酸:AAA〈フェニルアラニン (Phe)+チロシン (Tyr)〉モル比38, エネルギー420kcal, たん白質27g, 大塚製薬, 東京〕の投与例が4例あった。

食事摂取状況調査方法ならびに身体計測は, 前報¹⁾と同様である。また, 窒素平衡および尿中クレアチニン (Cr) 排泄量も同様にして求めた。さらに今回は, 骨格筋量の指標とされる尿中3-メチルヒスチジン (3-MH) 排泄量の測定を以下の方法によって行った。すなわち, 24時間尿の2mlに5%トリクロロ酢酸2mlを加えて除蛋白したのち, その上清1mlをとり30%水酸化ナトリウムでpH 2.2に調整した。次に, 0.1N塩酸で2mlに定容し, メンブレンフィルターでろ過後, 5 μ lを高速液体クロマトグラフィー (LC-6A, 島津製作所, 京都) に導入し, 逆相分析を行った。カラムは, Shim pack CLC-ODS (4.6mm I.D.×250mm L.) を, 移動相は10mMリン酸溶液に30mM 1-ペンタンスルホン酸を溶解し, 用いた。移動相の流速は, 0.6ml/分, カラム温度50°Cで分離したのちOPA (オルトフタルアルデヒド) 反応液 (流量0.2ml/分, 反応温度50°C) による蛍光分析 (蛍光検出器RF-535, 励起348nm, 蛍光450nm, 島津製作

表1 対象症例

症例	年齢 (歳)	性別	腫瘍の大きさ(最大径)および数				腫瘍総体積 (cm ³)	食	種
			2cm未満	2cm以上 5cm未満	5cm以上 8cm未満	8cm以上 10cm未満			
①	46	男	3	0	0	0	1.1	慢性肝炎・肝硬変治療食	
②	56	男	1	1	0	0	15.3	〃	
③	58	男	0	0	0	1	134.6	〃	
④	60	男	0	1	0	0	3.6	〃	
⑤	60	男	0	1	0	0	14.1	〃	
⑥	61	男	5	1	0	0	16.4	〃	
⑦	66	男	2	0	0	0	1.2	〃	
⑧	67	男	3	2	0	0	13.1	〃	
⑨	68	男	3	3	0	0	54.7	〃	
⑩	57	男	2	0	0	0	4.5	〃	(+アミノレバンEN 50g/日)
⑪	70	男	2	2	0	0	14.5	〃	(+ 〃 50g/日)
⑫	67	男	0	1	0	0	11.5	〃	(+ 〃 100g/日)
⑬	52	男	4	1	1	0	81.4	肝不全治療食	(+ 〃 100g/日)
⑭	60	男	1	2	0	0	9.3	糖尿病治療食	
⑮	67	女	0	1	0	0	4.8	〃	
⑯	43	女	0	1	0	0	4.2	肝不全治療食	

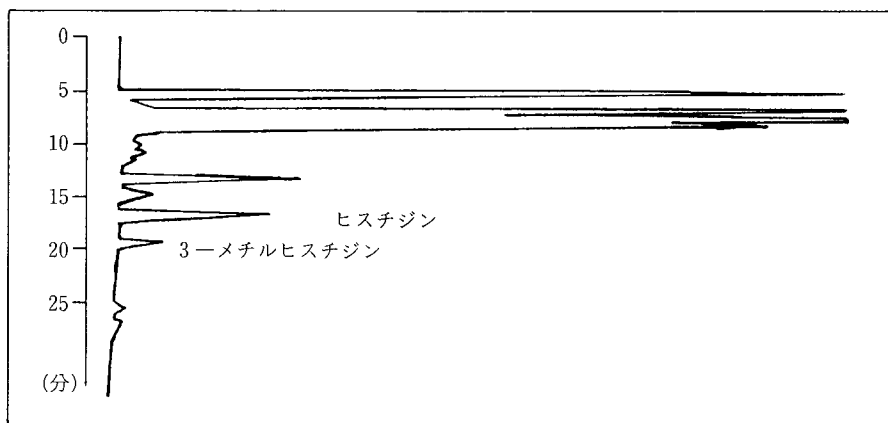


図1 尿中3-メチルヒスチジン分析例

所、京都)を行った(図1)。

III 結 果

対象例の食事摂取状況を表2に示した。給与食事の平均喫食率をみると、エネルギーで、治療食のみ給与された例では87%，アミノレバンEN投与例(以下、投与例という)では92%，たん白質は治療食のみ、投与例とも84%であった。

摂取たん白のBCAA/AAAモル比を求めてみると、治療食のみ給与された例で 2.85 ± 0.34 ，投与例の食事のみからで 2.99 ± 0.08 となり、アミノレバンEN投与では 5.91 ± 2.65 の高値であった。

ビタミンAの平均摂取量は7,918IU/日と高値を示しているが、これは食事摂取状況調査日にレバー料

表2 食事摂取状況

	全 体 (n = 16)	アミノレバンEN	
		非投与例(n = 12)	投与例(n = 4)
エ ネ ル ギ ー (kcal/日)	1710± 338	1613± 327	2001± 172
(kcal/kg/日)	31± 5	29± 4	35± 5
た ん 白 質 (g/日)	72.0±18.9	68.5± 18.3	83.0±19.3
(g/kg/日)	1.30±0.32	1.24± 0.29	1.47±0.39
獣鳥肉類たんぱく質 (g/日)	12.9± 9.9	14.6± 10.6	7.6± 5.3
BCAA / AAA モル比 (アミノレバンENを除く)	3.61±1.83 (2.88±0.30)	2.85± 0.34	5.91±2.65 (2.99±0.08)
脂 質 (g/日)	39.1±12.4	38.6± 11.8	40.7±15.9
脂質エネルギー比 (%)	20.6± 5.6	21.5± 5.4	18.0± 5.8
糖 質 (g/日)	262.3±57.2	243.3± 53.2	319.1±16.0
カ ル シ ウ ム (mg/日)	730± 209	740± 191	699± 288
鉄 (mg/日)	9.7± 2.4	9.4± 2.5	10.3± 2.3
ビ タ ミ ン A (IU/日)	7918±9091	9559±10027	2997±1248
ビ タ ミ ン B ₁ (mg/日)	1.45±0.50	1.25± 0.66	1.58±0.28
ビ タ ミ ン B ₂ (mg/日)	1.81±0.93	1.85± 1.01	1.45±0.50
ビ タ ミ ン C (mg/日)	118± 45	123± 51	104± 23

平均値±標準偏差

理が給与され、摂取した7例が高値(4,314IU/日~29,807IU/日)を示したからである。一方、1,000IU/日以下の症例も肝不全食摂取例および慢性肝炎・肝硬変食摂取例で各々1例あった。

対象例の栄養評価項目および臨床検査成績を表3に示した。

標準体重比が80%未満のやせが、アミノレバンEN非投与例(以下、非投与例という)で1例、120%以上の肥満が非投与例で2例、投与例で1例あった。

窒素平衡は著しく負に傾いており、16例中13例が負であった。窒素平衡をアミノレバンEN投与の有無で比較すると、非投与例で-1.9±2.4g/日、投与例では-0.5±2.1g/日と非投与例の方がより負に傾いていた。

クレアチニン身長指数は、全体で74±19%と低値で、非投与例の方がより低値を示した。

尿中3-MH排泄量は、全体で168±54μmol/日と低値で、投与例の方がより低値であった。筋たん白分解の指標とされる3-MH排泄量と尿中Cr排泄量との比を求めると、投与例の方が、非投与例より低下傾向にあった。

投与例では、K_{ICG}、ヘパプラスチンテスト、コリンエステラーゼの値が低く、肝機能の低下を示す症例が多いこと、また赤血球数、ヘモグロビン量も低値で、より貧血状態にあることがうかがえた。

対象例の血漿遊離アミノ酸濃度を表4に示した。

全体の平均値でみると、PheとTyrおよびメチオニン(Met)が高値を示し、Val、Leu、Ileは基準値内であるが低下傾向にあり、血漿BCAA/AAAモル比の低下がうかがえた。アミノレバンEN投与の有無でみると、グルタミン酸、メチオニン、リジン以外は投与例が高値を示している。また投与例では、非

表3 栄養評価および臨床検査成績

	全 体 (n=16)	アミノレバンEN	
		非投与例(n=12)	投与例(n=4)
標準体重比 (%)	104± 16	104± 14	107± 23
皮脂厚(上腕背部+肩甲骨下部) (mm)	27.0±14.0	25.6± 8.5	31.0±26.1
上腕筋囲 (cm)	22.3± 2.0	22.1± 2.1	23.0± 1.5
窒素平衡 (g/日)	-1.5± 2.3	-1.9± 2.4	-0.5± 2.1
クレアチニン身長指数 (%)	74± 19	72± 21	78± 21
血清総たん白 (g/dl)	7.0± 1.2	7.0± 1.3	7.0± 0.8
アルブミン (g/dl)	3.3± 0.7	3.4± 0.8	3.3± 0.5
尿中3-メチルヒスチジン排泄量 (μmol/日)	168± 54	174± 61	151± 18
尿中3-MH排泄量/尿中Cr排泄量 (μmol/g)	192± 65	209± 66	143± 19
赤血球数 (万/dl)	352± 55	359± 60	331± 35
ヘモグロビン量 (g/dl)	12.4± 1.8	12.5± 2.1	11.9± 0.6
総コレステロール (mg/dl)	133± 35	139± 35	113± 30
リンパ球数 (/μl)	1538± 809	1575± 889	1425± 591
コリンエステラーゼ (IU/l)	62± 42	66± 46	50± 30
G P T (IU/l)	130± 299	157± 345	52± 34
K _{ICG}	0.08±0.03	0.08±0.03	0.05±0.03
総ビリルビン (mg/dl)	1.89±1.80	1.44±1.06	3.25±2.96
ヘパラスチンテスト (%)	55± 15	57± 16	49± 10
α-フェトプロテイン (ng/ml)	1122±1871	970±1790	1576±2321

平均値±標準偏差

投与例に比べBCAAは高値を示しているものの、PheとTyrがなお高値であった。血漿BCAA/AAAモル比は、有意差を認めるにはいたらなかったが、投与例で低値の傾向にあった。

アミノレバンEN非投与7例について栄養評価項目と血漿アミノ酸濃度の相関を表5に示した。

Pheは、赤血球数、ヘモグロビン量、総コレステロールと有意の負相関を示し、Tyrは同項目と有意ではないが負の相関傾向を示した。Val, Leu, Ile及び血漿BCAA/AAAモル比は、たん白質摂取量と有意の正相関を示した。

非投与例の尿中3-MH排泄量と栄養評価項目の相関を表6に、血漿アミノ酸濃度との相関を表7に示した。尿中3-MH排泄量は、上腕範囲と有意の正相関を示し、たん白質摂取量、赤血球数、ヘモグロビン量、クレアチニン身長指数と有意ではないが正の相関傾向を示した。次に尿中3-MH排泄量と血漿アミノ酸濃度の関連をみると、ArgとTyrと有意の負相関を示し、Pheとは有意ではないが負の相関傾向を、Val, Leu, Ile, 血漿BCAA/AAAモル比と有意ではないが、正の相関傾向を示した。

表4 血漿遊離アミノ酸濃度

	基準値 (単位)	全 体 (n=10)	アミノレバンEN	
			非投与例(n=7)	投与例(n=3)
ス レ オ ニ ン	81~219 ($\mu\text{mol}/\ell$)	174 \pm 39	162 \pm 35	201 \pm 34
セ リ ン	98~ 17	174 \pm 52	159 \pm 52	209 \pm 30
ア ス パ ラ ギ ン	69~134	106 \pm 33	96 \pm 34	131 \pm 7
グ ル タ ミ ン 酸	10~ 60	28 \pm 13	30 \pm 16	25 \pm 3
グ ル タ ミ ン	657~877	804 \pm 208	746 \pm 198	939 \pm 158
プ ロ リ ン	123~308	202 \pm 53	180 \pm 44	254 \pm 28
グ リ シ ン	139~335	232 \pm 53	209 \pm 27	287 \pm 51
ア ラ ニ ン	176~558	335 \pm 54	320 \pm 53	369 \pm 38
シ ト ル リ ン	19~ 46	42 \pm 16	34 \pm 11	61 \pm 4
バ リ ン	170~315	186 \pm 32	183 \pm 35	193 \pm 24
シ ス チ ン	28~ 62	69 \pm 14	64 \pm 5	81 \pm 17
メ チ オ ニ ン	19~ 45	116 \pm 131	129 \pm 158	84 \pm 9
イ ソ ロ イ シ ン	43~114	57 \pm 10	55 \pm 11	60 \pm 6
ロ イ シ ン	82~176	106 \pm 18	103 \pm 17	112 \pm 17
チ ロ シ ン	53~104	166 \pm 63	144 \pm 58	217 \pm 38
フェニールアラニン	45~ 83	96 \pm 23	86 \pm 18	119 \pm 12
オルニチン	34~ 80	94 \pm 26	81 \pm 15	125 \pm 17
トリプトファン	39~ 89	71 \pm 20	65 \pm 22	84 \pm 2
リ ジ ン	113~254	208 \pm 35	213 \pm 42	198 \pm 8
ヒ ス チ ジ ン	65~117	89 \pm 24	83 \pm 22	104 \pm 18
ア ル ギ ニ ン	63~163	127 \pm 37	114 \pm 34	158 \pm 17
BCAA/AAA	4.0 \pm 0.7 (モル比)	1.51 \pm 0.48	1.65 \pm 0.49	1.12 \pm 0.14

表5 栄養評価項目と血漿アミノ酸濃度の相関係数

	Val	Leu	Ile	Phe	Tyr	血漿BCAA/AAA モル比	Met	Arg
標準体重比	0.216	0.272	0.057	-0.371	0.146	0.219	-0.600	0.015
上腕筋囲	0.543	0.399	0.456	-0.637	0.511	0.562	-0.208	-0.572
エネルギー摂取量	0.734	0.754	0.550	-0.026	0.398	0.208	-0.578	0.233
たん白質摂取量	0.862*	0.885**	0.970**	-0.751	-0.651	0.912**	-0.558	-0.719
摂取たん白	-0.450	-0.507	-0.371	0.208	-0.067	-0.224	0.316	0.272
BCAA/AAAモル比								
血清アルブミン	0.418	0.382	0.210	-0.504	0.097	0.391	-0.762	0.273
赤血球数	0.048	0.047	0.189	-0.803*	-0.681	0.578	-0.344	-0.402
ヘモグロビン量	0.277	0.237	0.276	-0.914**	-0.602	0.680	-0.737	-0.443
リンパ球数	0.169	0.237	0.095	-0.544	0.127	0.439	-0.551	-0.024
総コレステロール	0.561	0.567	0.604	-0.945**	-0.704	0.891**	-0.761	-0.691
窒素平衡	0.510	0.631	0.686	0.207	-0.382	0.516	0.207	-0.620
クレアチニン身長指数	0.304	0.222	0.106	-0.444	0.001	0.167	-0.673	-0.171

アミノレバンEN非投与例 n = 7, * p <0.05, ** p <0.01

表6 尿中3-メチルヒスチジン排泄量と栄養評価項目の相関係数

	標準 体重比	上腕 筋囲	エネルギー 摂取量	たん白質 摂取量	摂取たん白 BCAA/AAAモル比	血清 アルブミン
尿中3-MH 排泄量	0.410	0.607*	-0.121	0.421	-0.540	-0.056

	赤血 球数	ヘモグロ ビン量	リンパ 球数	総コレス テロール	窒素 平衡	クレアチニン 身長指数
尿中3-MH 排泄量	0.465	0.496	-0.081	0.268	0.181	0.487

アミノレバンEN非投与例 n=12, * $p < 0.05$

表7 尿中3-メチルヒスチジン排泄量と血漿アミノ酸濃度の相関係数

	Val	Leu	Ile	Phe	Tyr	血漿BCAA/AAA モル比	Met	Arg
尿中3-MH 排泄量	0.398	0.350	0.556	-0.534	-0.779*	0.567	0.128	-0.923*

アミノレバンEN非投与例 n = 7, * $p < 0.05$

IV 考 察

HCC例の栄養状態を判定するにあたっては、腫瘍の大きさが問題となる。腫瘍の大きさは前報¹⁾と同様、腫瘍総体積であらわした。今回の調査では、比較的腫瘍の小さい症例が多かったせいか、栄養評価項目との相関はみられなかったが、リンパ球数 ($r = -0.325$) および総コレステロール ($r = -0.372$) と負の関連性がみられ、腫瘍の発育とともに免疫能の低下や栄養状態の低下がうかがえた。

窒素平衡は、たん白質摂取量と有意の正相関 ($r = 0.655$, $p < 0.01$) を示し、エネルギー摂取量とは有意ではないが正の相関傾向 ($r = 0.491$) が認められた。これより窒素平衡を維持するのに必要なたん白質量は1.68g/kg/日以上、エネルギー量は44kcal/kg/日と推測されたが、一般に食欲不振²⁾のあるHCC例では食事のみからの摂取は困難である。また、LC例ではたん白不耐³⁾、糖代謝異常の合併例が多い⁴⁾ので、エネルギー、たん白の補給には注意を要する。

3-MHは、筋繊維たん白であるアクチンとミオシンの構成アミノ酸であり、筋繊維たん白の分解により遊離された3-MHはたん白合成に再利用されず、尿中に排泄されることから⁵⁾、尿中3-MH排泄量は外因性および内因性の筋肉の最終代謝産物と考えられている。また、ラットを用い体内における3-MHの分布を調べた報告では、その75%以上が筋肉に存在し、約10%がその他皮膚、消化管などに存在しているとされている^{6,7)}。これらのことから、尿中3-MHの排泄量が筋たん白の代謝率をよく反映し、生体における体たん白栄養状態を評価する指標となることを示している^{5,8)}。

尿中3-MH排泄量は、肝硬変、とくに非代償性肝硬変でアミノ酸代謝異常と関連して増加するという報告がある^{9,10)}。一方、HCC例では肝癌を合併しないLC例に比べ、尿中3-MH排泄量がより低い¹¹⁾とも

いわれている。今回調査したHCC例では、尿中3-MH排泄量はかなり低下しているととらえることができる¹²⁾。栄養評価項目との関連で、尿中3-MH排泄量は上腕筋囲と有意の正相関を示し、筋たん白量を反映していることが明らかである。肝機能が保たれ骨格筋の保持されている症例では、分解量も多いことがわかった。また、摂取たん白・アミノ酸のBCAA/AAAモル比と有意ではないが負の関連性を有することから、この比を高めることが骨格筋たん白の分解作用を抑制するのではないかと推測できる。しかし、獣鳥肉類たん白質摂取量とは有意の正相関を示し(図2)、外因性の3-MHが肉類たん白1gあたり5.1 μmol あるといわれ¹³⁾、日本人の通常の食事条件下では肉類たん白が25~35g程度含まれるので、尿中3-MHのうち外因性3-MHは110 μmol 程度となる¹³⁾ともいわれている。つまり、筋肉代謝回転をとらえる場合、これらを差し引いて考えねばならないが、今回の調査結果では肉類たん白摂取量が12.9 \pm 9.9g/日と低く、影響は少ないと思える。今後、日本食品中の3-MH含量が明らかでないため分析を試み、検討したい。

単位筋重量当たりの筋たん白分解速度の指標とされている尿中3-MH排泄量/尿中Cr排泄量の比と栄養評価項目との関連性をみたが、有意の関係を示す項目はなかった。ただ、エネルギー摂取量と負の関連($r = -0.408$)がみられ、十分なエネルギーの補給によって筋たん白分解をおさえられるのではないかと推測された。

日本人の肝癌では約90%が肝硬変を合併しており、高分化型の小肝癌がみられることが多く、肝癌に基づくというより肝硬変の非代償期にみられる症状を呈することが多い¹⁴⁾といわれるように、今回の対象症例も血漿遊離アミノ酸濃度の変化はLC例に類似していた。LC例にみられるPhe, Tyr, Metの増加は、肝臓における処理能の低下に基づくと考えられる¹⁴⁾¹⁵⁾。また、今回調査のアミノレバンEN投与例では血中アルギニンの増加がみられた。これは、肝機能低下に基づく尿素サイクルの障害による¹⁶⁾と推測される。これらのアミノ酸の増加は、赤血球数、ヘモグロビン量を低下させており、血漿アミノ酸濃度不均衡の是正が貧血状態の改善をもたらすものと考えられる。

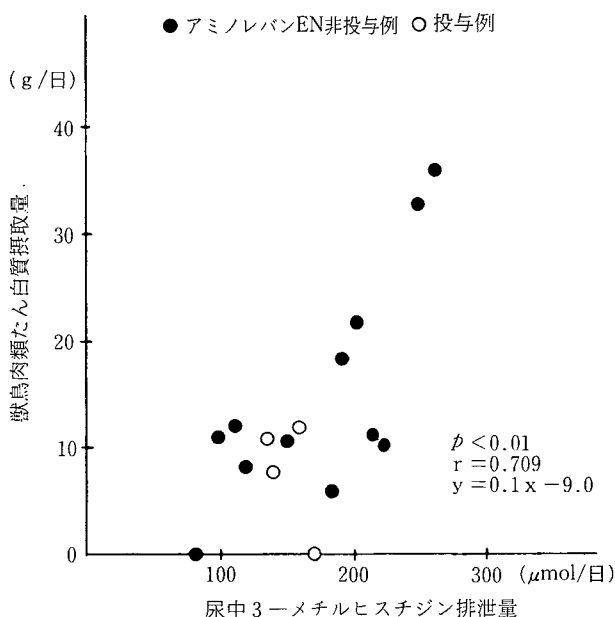


図2 尿中3-メチルヒスチジン排泄量と獣鳥肉類たん白質摂取量の関連

V お わ り に

HCC16例について、たん白・アミノ酸を中心に栄養評価を試みたが、特に尿中3-MH排泄量は、栄養評価項目との関連が多く、また筋たん白量と相関しており、たん白栄養状態を反映する指標として用いることが示唆された。摂取たん白・アミノ酸のBCAA/AAAモル比を高めることにより、筋たん白分解を抑制し、たん白合成を促進させるのではないかと推測されたが、今回はアミノレバンEN投与の例数が少なく明らかではなかった。今後、例数を増やして検討していきたい。

本研究を進めるにあたり、ご指導を賜りました岡山大学医学部第一内科学教室辻孝夫教授、ならびに東俊宏先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 山本純子：肝癌合併肝硬変例の栄養評価の試み（第1報）、中国短期大学紀要，21：49—54（1990）
- 2) 岡 博，杉浦光雄：臨床肝臓病学（1989）朝倉書店
- 3) Marchesini, G., Bianchi, G., Zoli, M., et al: Plasma amino acid response to protein ingestion in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol*, 85:283-290 (1983)
- 4) Marchesini, G., Mellih, A., Checchia, G.A., et al: Pancreatic β -Cell Function in Cirrhotic Patients With and Without Overt Diabetes. C-Petide Response to Glucagon and to Meal. *Metabolism*, 34: 695-701 (1985)
- 5) Young, V., and Munro, H.: N^r -Methylhistidine (3-methyl-histidin) and muscle protein turnover: an overview. *Fed. Proc*, 37: 2291-2300(1978)
- 6) Haverberg, L., Omstedt, P., Munro, H. et al: N^r -methylhistidine content of mixed proteins in various rat tissues. *Biochim Biophys Acta*, 405: 67-71(1975)
- 7) Nishizawa, N., Shimbo, M., Hareyama, S., et al: Fractional catabolic rates of myosin and actin estimated by urinary excretion of N^r -methylhistidine: The effect of dietary protein level on catabolic rates under conditions of restricted food intake. *BrJ Nutr*, 37: 345-353(1977)
- 8) 西澤直行： N^r -メチルヒスチジン（3-メチルヒスチジン）による骨格筋ミオフィブリルタンパク質の分解速度の測定法の確立とその応用。日本栄養・食糧学会誌，36：409—423（1983）
- 9) Marchesini, G., Zori, M., Dondi, C., et al: Anticatabolic effect of branched-chain amino acid-enriched solutions in patients with liver. *Hepatology*, 2: 420 (1982)
- 10) 平山千里他：肝硬変の治療方針—病態生理学的立場から—。肝胆膵，9：687—694（1984）
- 11) Watanabe, A., and Nagashima, H.: Nutritional management of patients with severe liver disease by using intravenous hyperalimentation and elemental diet. *Gastroenterol. Jpn*, 15: 152-159 (1980)
- 12) 金昌雄：蛋白栄養指標としての尿中3-メチルヒスチジン排泄に関する研究—健常成人および高カロリー輸液施行患者における動態を中心として—。外科と代謝・栄養，22：57—67（1988）
- 13) Swart, G.R., Frenkel, M., and van den Berg, J.W.O.: Minimum protein requirements in advanced liver disease: A metabolic ward study of the effects of oral branched chain in amino acids, in *Metabolism and*

Clinical Implications of Branched Chain Amino and Ketoacids, ed. by Walser, M., and Williamson, J.R., Elsevier/North Holl and, Inc., New York: 427-432 (1981)

- 14) 平山千里, 村脇義和, 堀立明: メチルヒスチジン. 日本臨床秋季臨時増刊号, **43**: 268—271 (1985)
- 15) 元雄良治, 小林健一: 肝癌. 臨床栄養, **72**: 619—622 (1988)
- 16) Higashi, T.: Impaired metabolism of methionine in severe liver disease. I. Clinical and pathophysiological significance of elevated serum methionine levels. *Gastroenterol. Jpn*, **17**: 117-124 (1982)
- 17) O'keefe, S.J.D., Abraham, R., El-Zayadi, A., et al: Increased plasma tyrosine concentrations in patients with cirrhosis and fulminant hepatic failure associated with increased plasma tyrosine flux and reduced hepatic oxidation capacity. *Gastroenterology*, **81**: 1017-1024 (1981)
- 18) Rudman, D., Di Fulco, T., Galambos, J.T., et al: Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest*, **52**: 2241-2249 (1973)