

## 1

## 肝硬変の成因と治療

国立病院機構大阪医療センター消化器科 大田真紀代 由雄敏之 三田英治

## 要点

**レベル A** 肝硬変の診断は、エコーヤ CTでの形態変化、肝線維化マーカー(IV型コラーゲン、ヒアルロン酸)や血小板数などで評価します。

**レベル B** わが国の肝硬変の成因は、C型・B型肝炎ウイルスが75～80%を占め、次いでアルコール性の順です。

**レベル A** 肝硬変の治療は主に、①肝予備能の温存 ②合併症の早期発見・治療 ③発癌の予防——を目的としています。

## 1 肝硬変とは

レベル B

## 1. 診断

肝硬変は慢性肝疾患の終末像で、反復する肝細胞の壊死・脱落と、炎症に続く高度の結合組織の増生・線維化を認めます。肝小葉構造が改築された結果、偽小葉が形成されます。

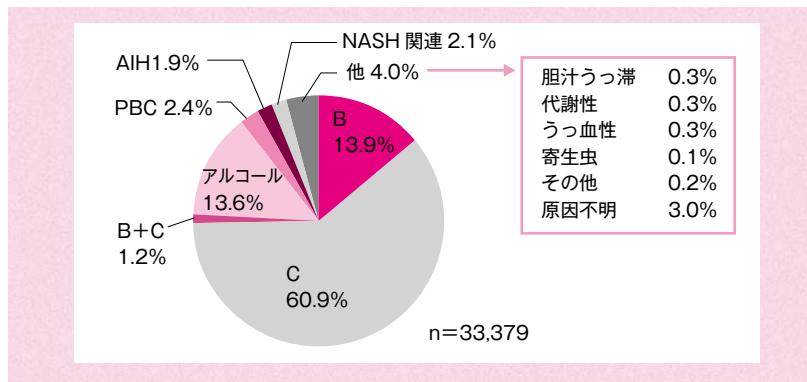
確定診断には腹腔鏡による肝表面の観察もしくはエコーチャンネル肝生検による病理組織診断が必要ですが、これらは侵襲的な検査であるため、多く

のケースでは画像所見、血液検査所見、臨床症状などを併せて診断します。画像ではエコーヤ CTでの形態変化、血液検査ではIV型コラーゲン、ヒアルロン酸など肝線維化マーカーや、血小板数で評価します。特にC型慢性肝炎では血小板数が肝線維化を反映することが報告されており、血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下になると肝硬変を考えます。

## 2. 成因

肝硬変の成因は、わが国では肝炎ウイルス(B型、C型)が75～80%を占め、次いでアルコール起因性の順となっており(図1)、主な死亡原因は

**レベル B** 図1… 肝硬変の成因別頻度：第44回日本肝臓学会総会より



文献1より

レベルA 表1 Child-Pugh分類

| 項目              | ポイント  | 1点      | 2点     | 3点 |
|-----------------|-------|---------|--------|----|
| 脳症              | ない    | I～II度   | III度以上 |    |
| 腹水              | ない    | 治療効果あり  | 治療効果なし |    |
| 血清ビリルビン値(mg/dL) | 2.0未満 | 2.0～3.0 | 3.0超   |    |
| 血清アルブミン値(g/dL)  | 3.5超  | 2.8～3.5 | 2.8未満  |    |
| プロトロンビン活性値(%)   | 70超   | 40～70   | 40未満   |    |

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する。

|   |        |
|---|--------|
| A | 5～6点   |
| B | 7～9点   |
| C | 10～15点 |

肝細胞癌、消化管出血、肝不全です。

### 3. 分類

肝硬変の病期としては、肝不全症状の有無により①代償性肝硬変 ②非代償性肝硬変——の二つに分けられます。肝硬変において、腹水・黄疸・下腿浮腫・肝性脳症などの肝機能の低下・門脈圧亢進症による症状が、いずれもみられない場合を代償性肝硬変、一つでもみられる場合を非代償性肝硬変と分類しています。また代償性肝硬変では生化学検査がほぼ正常値に近く、AST・ALT値やγ-GTP値の軽度上昇を認めるのみですが、非代償性肝硬変に至るとビリルビン値上昇やアルブミン値低下、プロトロンビン時間延長などの凝固異常、血小板数の低下、コリンエステラーゼの低下等を認めるようになります。

肝予備能はChild-Pugh分類(表1)を用いて評価し、治療の指標とします。

### 4. 治療の目的

日常診療での肝硬変の治療は主に、①肝予備能の温存 ②腹水、門脈圧亢進症、食道靜脈瘤、肝性脳症などの合併症の早期発見・治療 ③発癌の予防——を目的としています。以下、それぞれについて説明します。

## 2 肝予備能の温存

レベルA

### 1. 栄養補助療法

代償性肝硬変の栄養療法は基本的に、慢性肝炎のものと同じです。

代償性肝硬変患者では健常人に比較して蛋白質の必要量が多いため、塩分制限の他に、エネルギー量30～35kcal/kg/日、蛋白質1.0～1.2g/kg/日を含む食事摂取が必要です。エネルギー要求は正常とほぼ同じで、非窒素性エネルギーで25～35kcal/kg/日を目安にしますが、栄養失調の場合は非窒素性エネルギーで35～40kcal/kg/日まで增量が必要です。過度の安静は、肥満や筋量の低下を招くため好ましくありません。

非代償期に入り、肝性脳症を認めるようになれば、非窒素性エネルギーで25～35kcal/kg/日とし、植物性蛋白質やBCAA(分岐鎖アミノ酸)製剤、さらにはBCAA高含有輸液製剤を用います。

肝硬変でみられる耐糖能異常や窒素バランスの異常に対しては、分食やLES(late evening snack)が有用とされています。また、肝硬変においてBCAAを主体とするアミノ酸の投与は、筋肉の蛋白質代謝を改善し窒素代謝異常を是正するとされており、血清アルブミン値が3.5g/dL以下

レベルA 表2… ウィルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

代償性肝硬変は、インターフェロン(IFN)またはエンテカビルを主体とした治療でウィルス排除。

非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防。

|   |                    |             |  |
|---|--------------------|-------------|--|
| 1. 原因ウイルスの駆除およびウイルスの減少によりAST・ALT値の正常化を目指す | a. C型代償性肝硬変        | 1b・高ウイルス量以外 | IFN β(フェロン®)<br>IFN α(スマフェロン®)                   |
|   |                    | 1b・高ウイルス量   | IFN α(スマフェロン®)                                   |
|   | b. B型肝硬変(代償性・非代償性) |             | エンテカビル(ラミブジンまたはエンテカビル耐性株出現例ではラミブジン+アデホビル併用療法とする) |
| 2. 肝機能を維持(AST・ALT値、アルブミン値を改善)し肝発癌の抑制を目指す  | a. 肝庇護剤            |             | 強力ネオミノファーゲンシー®、ウルソデオキシコール酸など                     |
|   | b. 分岐鎖アミノ酸製剤       |             | リーバクト®   |
|   | c. 灌血療法            |             |  |
| 3. 栄養補助療法(非代償性肝硬変)により肝機能の安定化を目指す          |                    |             |  |

#### ガイドラインの補足

1. C型代償性肝硬変に対するIFNの投与法は、初回投与量600万国際単位をできるかぎり連日投与(2~8週間)し、その後慢性肝炎同様48週以上の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与で、12週以上経過してもHCV-RNAが陰性化しない症例は、発癌予防を目指した300万国際単位による長期投与を行うべきである。
3. 血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以下のC型肝硬変ではIFNの治療効果を十分検討のうえ、脾摘出手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後、IFN治療を行うほうが望ましい。
4. 発癌予防を目指す場合には、AST・ALT値、AFP値の改善を目指し、IFNのみでなく肝庇護剤(強力ネオミノファーゲンシー®、ウルソデオキシコール酸)、灌血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療する。

文献2より

(BTR 3.5以下、フィッシャー比1.8以下)であればBCAA製剤(リーバクト®顆粒)を、さらに低値となれば肝不全用経腸栄養剤(アミノレパン®EN、ヘパンED®)の投与を行います。▶p.210~

#### 処方例

- ①リーバクト®顆粒 3包/日
- ②アミノレパン®EN 3包/日
- ③ヘパンED® 2包/日

ル酸(ウルソ®)などの単独もしくは併用療法が一般的に行われています。

### 3. 原因ウイルスの増殖抑制

B型肝硬変の場合は慢性肝炎と同様に、肝炎を鎮静化させ肝予備能を維持する目的で、抗ウイルス薬(核酸アナログ製剤)の投与が行われます。C型肝硬変に対しては代償期にかぎりインターフェロン単独治療によって、AST・ALTの正常化を目指します(HCV排除まで至ることもあります)。

## 3 合併症の治療

レベルA

### 1. 腹水

#### 1. 治療の基本

利尿薬治療、腹水穿刺排液などが、治療の基本です。しかし初期の治療に対する反応がいかに良

好であっても、体液の喪失が過剰であれば、腎不全や肝性脳症を引き起こすことにつながります。そのため、腹水の治療は臨床症状に応じて適正なものでなければならず、治療への反応は適正に評価しなければなりません。治療法は患者の状態に合わせて工夫する必要があります。

治療が必要な腹水は症候性腹水(腹囲増大や体動困難などの症状を伴う腹水)であり、安静、塩分制限(2~5g/日)、水分制限を行ったうえでの利尿薬投与が基本です。

治療反応良好例の特徴を以下に示します。

- ①病状が安定しており、初めて腹水貯留、浮腫をきたした例
- ②クレアチニクリアランスが正常な例
- ③感染、消化管出血、手術等治療可能な合併症に伴い急性に腹水が出現した例
- ④過剰なナトリウム摂取例

## 2. 利尿薬治療

肝硬変では二次性アルドステロン症を呈し、ナトリウム貯留・カリウム喪失傾向にあるため、カリウム保持性の抗アルドステロン薬(アルダクトン<sup>®</sup>A)が第一選択とされています。それで効果がない場合はループ利尿薬(ラシックス<sup>®</sup>)を併用します。ループ利尿薬は低ナトリウム血症・低カリウム血症をきたしやすいため適宜補正が必要であり、過剰な腹水治療はめまいや筋痙攣、脱水、低血圧、腎障害を引き起こすことがあります。

日本では、ラシックス<sup>®</sup>は100mg/日、アルダクトン<sup>®</sup>Aは150mg/日が投与上限量と考えられていますが、利尿薬反応性の腹水では実際のところ、ラシックス<sup>®</sup>100mg、アルダクトン<sup>®</sup>A 100mgを上限としている施設が多いようです。利尿薬を增量する過程で、BUN(尿素窒素)値上昇、電解質異常、肝性昏睡などの副作用のために上限量まで增量できないケースを利尿薬不耐性の腹水と呼びます。

## 3. アルブミン投与

血清アルブミン値が2.5g/dL未満に低下すると、

このような治療のみでは不十分です。血液の膠質浸透圧の維持や薬物の尿細管への移送に重要なアルブミンの投与を行います。ただし保険診療でのアルブミン製剤の投与量は制限がありますので、注意を要します。

上記治療にても改善が期待できない難治性腹水や、腹痛・呼吸困難を伴う腹水に対しては、アルブミン投与を併用しながらの穿刺排液を施行します。ただし、この場合も肝性脳症や腎不全を引き起こすリスクがあることを常に念頭に置く必要があります。

## 4. その他

それでもなお難治性の腹水に対し、腹水濾過濃縮静注法、腹膜頸靜脈シャント(Denverシャントが有名)、TIPS(transjugular intrahepatic portosystemic shunt: 経頸靜脈的肝内門脈靜脈短絡術)が試みられています。

## 2. 腹水以外の合併症

肝性脳症および門脈圧亢進症・食道静脈瘤に関しては、他章で解説します。▶ p.216~、220~

## 4 発癌の予防

①肝予備能の温存と、②合併症の管理をこまめに行なうことが肝発癌予防への近道であり、唯一の策と考えます。

### ● 文献

- 1) 青柳豊ほか.“本邦の肝硬変の成因と現状：第44回日本肝臓学会総会主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ。肝硬変の成因別実態2008. 東京, 中外医学社, 2008, 1-10.
- 2) 熊田博光. 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究: 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)総括研究報告書. 2010.