

表4 肝性脳症の予後に関する因子

変数選択による多重ロジスティックモデル
 目的変数：転帰
 説明変数：背景因子および臨床検査成績

	回帰係数	標準誤差	P	偏相関係数	オッズ比
年齢	0.0667	0.0202	0.0010	0.1987	1.07
誘因			0.0060	0.1648	
便秘	-2.3813	0.7713	0.0020	-0.1833	0.09
利尿剤	-2.0866	0.9374	0.0260	-0.1148	0.12
T.Bil	0.0614	0.0248	0.0133	0.1357	5.32*
PT	-0.0200	0.0094	0.0328	-0.1068	9.80*
BCAA	1.4256	0.6016	0.0178	0.1270	4.16
定数	-2.4044	1.3506	0.0750		

*5mg/dlの増加に対するオッズ比。 *10%の増加に対するオッズ比

図1 完全覚醒までの日数

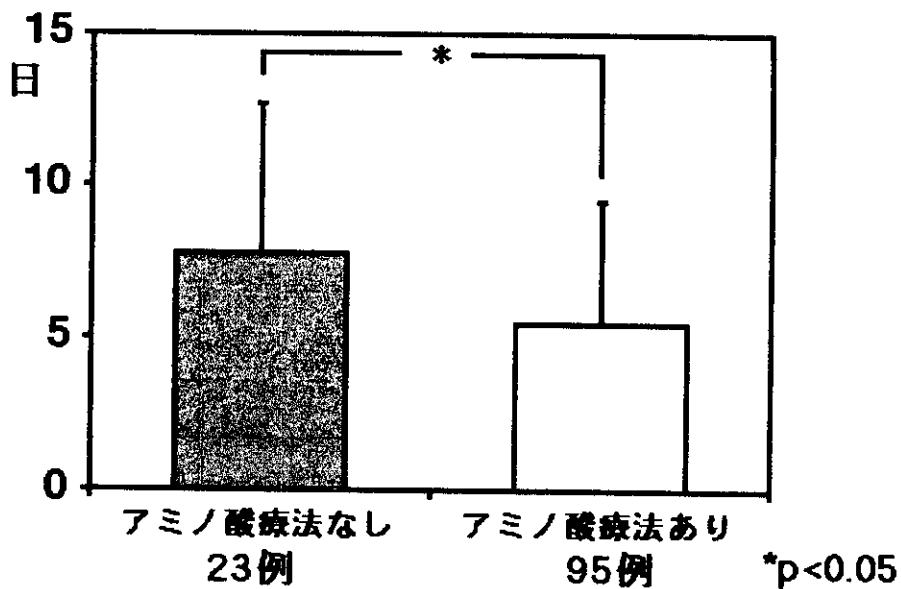


図2 肝の重症度分類からみた完全覚醒までの日数

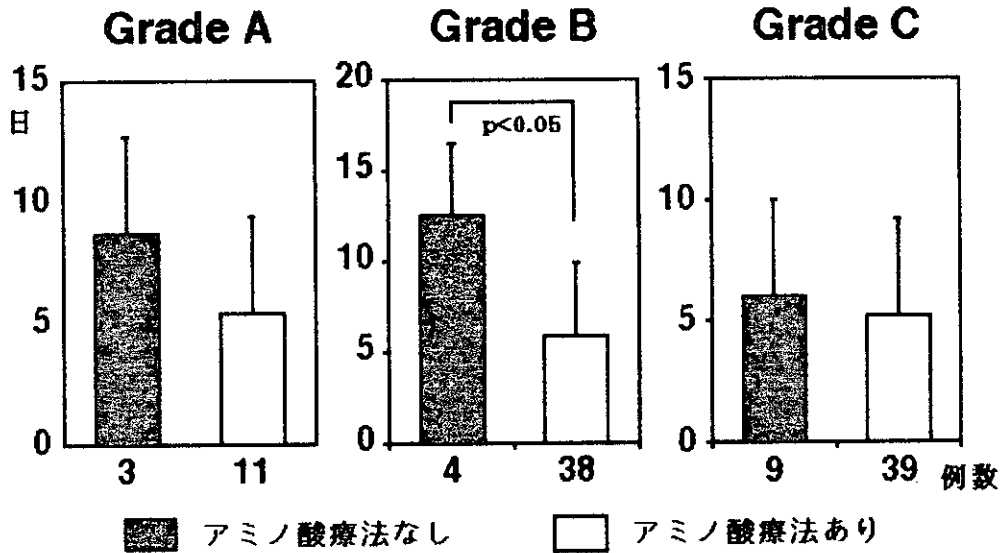
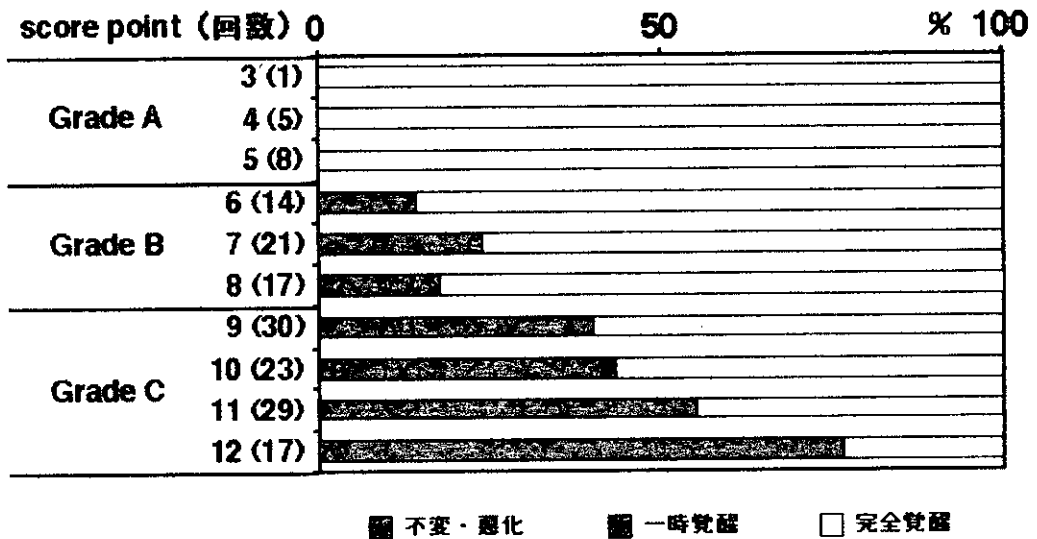


図3 肝の重症度スコアからみた意識覚醒効果



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）
末期肝硬変に対する治療に関する研究
平成14年度分担研究報告書

肝硬変における 就寝前分岐鎖アミノ酸投与の効果

分担研究者 森脇久隆・ 岐阜大学医学部臓器病態学講座消化器病態学分野

研究要旨 肝硬変患者における就寝前分岐鎖アミノ酸投与は、エネルギー代謝動態に影響を与えることなく Fischer 比や窒素バランスの有意の改善を認め、患者の蛋白低栄養状態を改善する可能性が示唆された。

共同研究者 三輪佳行・岐阜大学医学部臓器病態学講座消化器病態学分野・助手

共同研究者 福島秀樹・岐阜大学医学部臓器病態学講座消化器病態学分野・大学院生

A. 研究目的

肝硬変患者は蛋白とエネルギーの両者が不足する蛋白・エネルギー低栄養状態（protein-energy malnutrition: PEM）にある。教室の調査においても、入院肝硬変患者において蛋白低栄養、エネルギー低栄養を有するものは、どちらかのみを有するものを含め 87%にもなる。また最近の報告によると、PEM が

患者の予後、あるいは生活の質（quality of life: QOL）に影響することが明らかとなってきた。事実、患者において PEM の改善が入院期間の短縮、あるいは QOL や予後の改善につながる可能性がある。近年、肝硬変患者の PEM の改善に就寝前エネルギー投与が有効であることが報告されている。一方、肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸（branched-chain amino acids: BCAA）の投与が、患者の予後、あるいは QOL の改善に有効であることが報告されている。今回我々は肝硬変患者の PEM の改善に就寝前の分岐鎖アミノ酸（branched-chain amino acids: BCAA）投与が有効で

あるか否かにつき検討したので報告する。

B. 研究方法

対象：肝硬変患者 12 名（平均年齢 67 歳、男性 6 名、女性 6 名、病因 B 型 2 名、C 型:8 名、非 B 非 C:1 名、アルコール:1 名、modified-Child 分類 A:4 名、B:8 名）、但し、明らかな脳症、食道静脈瘤、肝臓癌の合併例は除いた。なお患者に研究の趣旨と起こりうる副作用につき説明し、同意の上、研究に参加していただいた。

方法：入院にて 30kcal/kg/日のエネルギー量、1.3g/kg/日の蛋白量の食事量摂取とし、入院 1 週間後の早朝空腹時に採血、採尿ならびに間接カロリーメトリーを施行。その後患者を 6 名ずつ 2 群に分け、一群には毎食後 BCAA 顆粒（リーバクト:BCAA 量 4g/包）1 包投与し、もう 1 群には朝食後 1 包、就寝前 2 包投与。投与開始後 1 週間にて採血、採尿ならびに間接カロリーメトリーを施行。その後 2 群の投与方法をクロスオーバーとし、さらに 1 週間後に同検査を施行した。間接カロリーメトリーは患者の頭部にフードをかぶせ、分時酸素消費量、分時二酸化炭素排泄量、および尿中窒素排泄量より安静時エネルギー消費量（resting energy expenditure:

REE）、呼吸商（respiratory quotient: RQ）、非蛋白呼吸商（nonprotein RQ: npRQ）、燃焼基質としての糖、脂肪、蛋白燃焼比率を算出した。また Harris-Benedict の理想式より basal metabolic rate（BMR）を算出した。REE の標準化のため REE/BMR を算出した。その他の検査項目として血清アルブミン、プロトロンビン時間、ヘパプラスチン時間、アンモニア、血糖、Fischer 比、尿中 3-メチルヒスチジン（3-MH）、尿中 3-メチルヒスチジン/クレアチニン比（3-MH/Cr）、窒素バランスを検討した。さらに肝硬変患者 1 例において BCAA 顆粒投与を毎食後投与より就寝前投与に変更し、臨床症状ならびに血清アルブミンにつき経過を観察した。

C. 研究結果

BCAA 非投与時において低値を示した Fischer 比は、BCAA 毎食後投与により有意の上昇を示したが、BCAA 就寝前投与によりさらに有意の改善をみた。また窒素バランスも非投与時に比べ、BCAA 毎食後投与により有意の改善を認め、就寝前投与によりさらに有意に改善した（図 1）。筋肉崩壊の程度を示す 3-MH、3-Mh/Cr は BCAA 非投与時に比べ有意差を認めないものの、BCAA 毎食後投与により低値となり、就寝前

投与によりさらに低下した。間接カロリーメトリーによる REE/BMR、npRQ、糖、脂肪、蛋白燃焼比率は BCAA 非投与、毎食後投与、就寝前投与の間に有意な変化を認めなかった。また観察期間中、血清アルブミン、プロトロンビン時間、ヘパラスチン時間、アンモニア、血糖に有意の変化を認めなかった。

低アルブミン血症による胸水により入院した 64 歳女性の C 型肝硬変患者では、BCAA 顆粒 12g/日、毎食後の投与にもかかわらず、血清アルブミン値は 2.0-2.5g/dl と低値で、外来でヒト血清アルブミンの点滴静注を繰り返していたが、右胸水の増悪をみたため入院。入院後は BCAA 顆粒の投与方法を 12g 分 3 より朝 4g、就寝前 8g 投与として経過観察したところ、血清アルブミンは 2.9g/dl まで改善し、胸水も改善したため退院。外来通院にて経過観察中である。

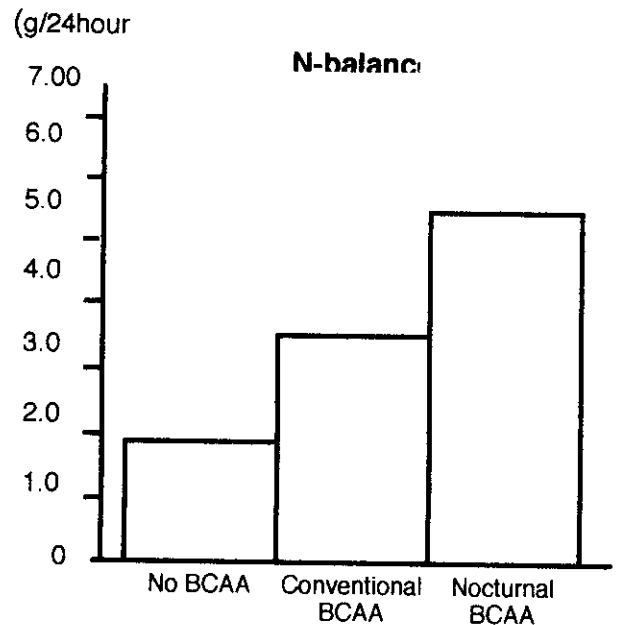
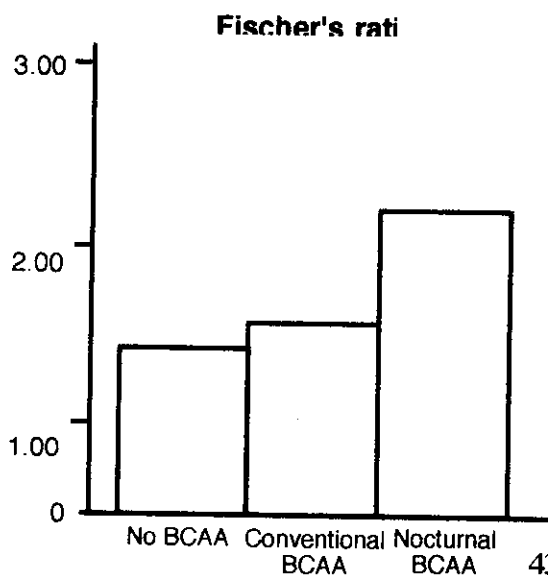


図1 肝硬変患者における就寝前 BCAA 投与の Fischer 比ならびに窒素バランスに対する効果

D. 考察

肝硬変患者において BCAA が不足し、Fischer 比と血清アルブミンとの間に正の相関があることが知られ、BCAA の補充により血清アルブミンの増加、ならびに患者の予後の改善を認める。この様に肝硬変患者における BCAA 療法は、患者の予後、あるいは QOL の改善に有効であることが明らかとなってきている。一方で BCAA の投与によっても、

血清アルブミンの上昇を認めない患者も少なからず存在し、その理由の1つとして BCAA 投与によっても血中の BCAA 濃度がアルブミン合成を促すに充分には上昇しないことが可能性として挙げられる。ラットを用いた実験で培養液中の Fischer 比を変えてアルブミン合成能を調べたところ、Fischer 比が 3-6 の生理的な濃度でのアルブミン合成能が最も高く、それより低い濃度でも高い濃度でも合成が低下することが明らかとなっている。以上より血清アルブミン濃度の上昇のためには、BCAA の濃度を生理的濃度付近に保っておく必要がある。しかしながら肝硬変患者における Fischer 比の日内変動をみてみると、健常者に比べ非常に低値であり、この患者に BCAA 12g/日を毎食後に投与すると、確かに Fischer 比の上昇をみる。この患者群では正常者に比較し依然低い値であることが教室の検討により明らかとなっている。今回の検討においては、1日の BCAA 投与量を変えずに就寝前に 8g 投与することにより、早朝空腹時の有意の Fischer 比、ならびに窒素バランスの改善を認めており、蛋白代謝状態の改善に就寝前 BCAA 投与方法が有効であることが示された。さらに血糖やアンモニア、あるいは間接カロリーメトリーによる REE や

npRQ にも観察期間中に変化を認めなかったことから、少なくとも今回の対象であった ChildA,B の肝硬変患者に対しては、代謝動態に影響を与えることなく安全に施行しうる投与方法であると考えられた。

BCAA の毎食後投与にもかかわらず、Fischer 比の上昇がみられない理由として、投与した BCAA がエネルギーとして用いられ、アルブミン合成のために有効に利用されない可能性が考えられる。間接カロリーメトリーを用いて、健常者および肝硬変患者において糖質、BCAA 含有アミノ酸、脂質をそれぞれ投与した場合、投与量のどれだけがエネルギーとして利用されたかをみると、健常者では糖のエネルギー効率がもっとも高いのに比較し、肝硬変では BCAA 含有アミノ酸がもっとも高かった。このことはエネルギー基質として肝硬変患者では BCAA が有効であることを示すが、エネルギーとして利用される分、蛋白同化作用には必ずしも有効に利用されない可能性がある。したがって BCAA を就寝前に投与することは、睡眠中に BCAA をエネルギー源としてでなくタンパク合成に利用されるのに有効である可能性が示唆される。

E. 結論

肝硬変患者における就寝前分岐鎖アミノ酸の投与により、エネルギー代謝に影響を与えることなく Fischer 比ならびに窒素バランスの有意の改善をみた。また就寝前 BCAA 投与を施行した肝硬変患者において、血清アルブミン値と臨床症状の改善を認めた。以上より肝硬変患者における就寝前 BCAA 投与は、患者の PEM を改善する可能性が示唆され、今後は長期投与による臨床症状、身体計測、血清アルブミン値、あるいは QOL への影響を検討の予定である。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 福島秀樹、三輪佳行、栗山尚子、他.肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 就寝前投与の蛋白・エネルギー代謝への影響. 第 43 回日本消化器病学会大会 (DDW-Japan 2001) 2001 年 10 月 19 日 京都
- 2) Fukushima H, Miwa Y, Ida E, et al. Effects of nocturnal branched-chain amino acid supplementation on protein metabolism in patients with liver cirrhosis. World Congress of Gastroenterology 2002 年 2 月 27 日 バンコク

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）
末期肝硬変に対する治療に関する研究
平成14年度分担研究報告書

食道・胃静脈瘤に対する至適内視鏡治療に関する臨床的研究

分担研究者 幕内博康 東海大学医学部外科

研究要旨 内視鏡治療の進歩により静脈瘤出血は著明に減少したが、末期肝硬変に対しても施行し得る至適内視鏡治療が望まれる。我々は ETP 法による内視鏡硬化療法(EIS)を開発し、再発再出血のない EIS を完成させた。内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)は手技の簡便性、有用性により急速に普及したが、治療後の再発率が高いことが問題となった。地固め法により EVL 後の再発率はかなり減少したといわれているが、詳細に検討した報告はほとんどなく、今後 EIS と EVL の無作為比較による検討が必要と考えられる。今回、出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝硬変患者を無作為に EIS と EVL に割り付け、食道静脈瘤の血行動態を把握した後治療を待機的、予防的に行った。その後静脈瘤の完全消失を目指し地固め法により徹底的に治療を行い、治療後の静脈瘤の再発率と出血率、胃静脈瘤の出現、portal hypertensive gastropathy (PHG)、CT あるいは MRI からみた門脈血行動態および肝機能に与える影響を両群で経時的に検討する臨床研究を立案した。

A. 研究目的

出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝硬変患者を無作為に内視鏡的硬化療法(EIS)と内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)に割り付け、食道静脈

瘤の血行動態を把握した後 EIS あるいは EVL を待機的、予防的に 1-2 回行う。その後地固め法により徹底的に治療を行い、静脈瘤の完全消失を目指す。治療後の静脈瘤の再発率と出血率、胃静脈瘤の出現、portal

hypertensive gastropathy (PHG)、門脈血行動態および肝機能に与える影響を両群で経時的に検討する。

B. 研究方法

1. 対象

東海大学消化器センター（消化器外科、内科）において、出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝硬変患者で、以下の条件を満たす症例を対象とした。

(1) 食道胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(1991年)に従い、原則的に red color (RC) sign を有する F2 以上の食道静脈瘤で、F1 の場合は必ず RC sign がある症例とした。

(2) 待機例、予防例を対象とし、緊急例で止血を行う必要がある症例は(1)除外したが、出血例で SB tube などで一時的に止血の得られている場合は待機例として扱った。背景となっている肝硬変の原因（B 型、C 型、アルコール性、自己免疫性など）および肝予備能の程度は問わず、したがって Child A、B、C いずれの症例も可とした。

(3) 背景となっている肝硬変の原因（B 型、C 型、アルコール性、自己免疫性など）および肝予備能の程度は問わず、したがって Child A、B、C いずれの症例も可とした。

(4) 血小板数は原則として 5 万/ μ l 以上とした。3 万/ μ l 未満の症例、

あるいは全身出血傾向を有する症例は除外したが、3 万–5 万/ μ l の症例では主治医の判断によって可とした。

(5) 原則として肝がん合併の有無は問わないが、門脈本幹に腫瘍塞栓を有する Vp3 症例は除外した。

(6) 重篤な合併症のある症例、および主治医が不相当と判断した症例は除外した。

(7) 治療前後での H₂ ブロッカー、胃粘膜保護剤の投与は可とした。ただし、 β ブロッカーなどの門脈降下剤の併用を禁じた。

(8) 年齢は原則として、20 歳以上、80 歳未満とした。

2. 方法

割り付け

本臨床研究に同意を得た患者を登録する場合、封筒法により EIS か EVL を無作為に割り付けを行った。目標症例数を EIS 群 20 例、EVL 群 20 例とした。

(2) 治療の方法

1) EIS

第 1 回目は原則的に硬化剤として 5% ethanolamine oleate (EO)、1% aethoxysklerol (AS)、無水エタノールなどを用いて血管内注入を行った。やむを得ず血管外注入となった場合は AS による硬化療法を行った。静脈瘤の治療経過により同様に第 2 回目の EIS を行い、さらに追加治療が

必要な場合は 3 回以上繰り返し、静脈瘤の完全消失を目指し徹底治療を行った。

2) EVL

第 1 回目は EVL キットを用い、EG junction かららせん状に 7-8 cm 口側まで、できるだけ密に静脈瘤を結紮した。追加の結紮が必要な場合は 2 回目に同様に EVL を行い、結紮が不可能となった場合は血管外に EIS を静脈瘤が消失するまで繰り返し行った。

(3) 門脈系の血行動態

治療前に造影 CT あるいは MRI により、左胃、短胃、後胃静脈などの静脈瘤の供血路を把握し、EIS あるいは EVL 後の血行動態の変化を検討した。

C. 研究結果

1. 上部内視鏡検査を食道静脈瘤の治療前、3, 6, 12 ヶ月後に施行し、内視鏡所見(食道静脈瘤の再発、IMVD の出現、胃静脈瘤の出現、portal hypertensive gastropathy (PHG) の所見)を経時的に観察した。食道静脈瘤の評価法を食道胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(1991 年)に準じて行った。PHG の評価を MaCormack らの分類(1985 年)に準じ、mild gastritis (Superficial reddening, Snake-skin appearance)、severe gastritis (Cherry red spots, Diffuse

hemorrhage)およびその部位を記載した。

2. 各群における内視鏡治療の回数を EIS と EVL で比較検討した。

3. 造影 CT あるいは MRI を治療前、3, 6, 12 ヶ月後に施行し、食道静脈瘤に対する EIS あるいは EVL 後の静脈瘤供血路および門脈血行動態の変化を検討した。

4. 背景となっている肝硬変の肝機能に及ぼす影響、すなわち末梢血、凝固、肝機能検査、ICG、胆汁酸、アンモニアなどを経時的に検討した。

5. 評価時期としてプライマリーエンドポイントを EIS あるいは EVL 後 3 ヶ月、セカンダリーエンドポイントを EIS あるいは EVL 後 12 ヶ月とした。なお、治療 12 ヶ月後も観察を継続し、その後は 6 ヶ月毎に評価を行った。

D. 考察

慢性肝疾患の終末像である肝硬変において食道胃静脈瘤は重大な合併症の 1 つである。本邦における肝硬変の死因を経時的にみると、消化管出血死は 1970 年代には約 12 % を占めていたが、食道静脈瘤に対する内視鏡治療の進歩により 80 年代以降出血死は著明に減少し、90 年代には約 5 % にまで低下した。しかしながら末期肝硬変に対しては未だ満足な結果を挙げているとはいえず、今後安

全かつ確実に施行しうる至適内視鏡治療が望まれる。

我々は食道静脈瘤に対して ETP 法による内視鏡的硬化療法(EIS)を1980年頃より開始、再発、再出血ない硬化療法を完成させた。さらに胃静脈瘤に対しても、積極的に cyanoacrylate を用いた硬化療法を行ってきた。一方、内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)はその手技の簡便性、有用性により急速に普及したが、その問題点として治療後の静脈瘤再発率が高いことが指摘された。現在は EVL に続いて血管外に EIS を加える地固め法が食道静脈瘤に対する標準的治療法として行われ、地固め法を行うことにより EVL 後の再発率はかなり減少したといわれている。

本邦における食道胃静脈瘤に対する一般的な治療指針として、緊急例では手技が簡便な EVL が EIS よりしばしば行われ、待機例、予防例では患者の状態によって EVL、EIS がほぼ同等に使い分けられている。一般に EVL は手技が簡便で、背景肝の肝機能の程度にかかわらず、血小板数が低下している症例にも安全に施行でき、VP3 の症例では EIS より EVL が推奨されている。一方、EIS は確実な治療効果が得られるが、主に Child A,B の肝機能が保たれている症例で施行されている。

胃静脈瘤の緊急例では cyanoacrylate を用いた EIS が主に行われているが、止血困難な場合、最近では緊急 B-RTO を行う施設もみられる。一方、待期例、予防例では食道静脈瘤と連続する Lg-c では血管内に硬化剤を逆流させる EIS が施行され、Lg-c、Lg-cf などの孤立性胃静脈瘤では安全で、確実な治療効果が得られる B-RTO がしばしば行われる。

最近 5 年間で東海大学消化器センターにおける食道静脈瘤に対して施行された内視鏡的治療の件数の年次推移をみると、年間平均約 70 例の症例に対して行われ、多数の内視鏡治療経験を持つ施設の 1 つである。この 2 年間の食道静脈瘤に対する内視鏡治療の内訳をみると、EIS が 46.7%、EVL と地固め法としての EIS あるいは APC を施行した例が 53.3% で、EIS と EVL がほぼ同等に行われている。この成績からも、当院が今回の EIS と EVL の無作為臨床比較試験を行う上で実施に適した施設と考えられた。

E. 結論

今回末期肝硬変に対する治療法の一環として、食道静脈瘤に対する至適内視鏡治療を確立することを目的に、出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝硬変患者対象として EIS と EVL の無作為試験を開始した。い

ずれも静脈瘤の完全消失を目指し地固め法により徹底的に治療を行った。治療後の静脈瘤の再発率と出血率、胃静脈瘤の出現、portal hypertensive gastropathy (PHG)、食道静脈瘤の血行動態および肝機能に与える影響をEISとEVL群で経時的に比較検討している。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）
末期肝硬変に対する治療に関する研究
平成14年度分担研究報告書

難治性腹水の病態と治療

分担研究者 福井 博 奈良県立医科大学第3内科

研究要旨 欧米では利尿剤抵抗性腹水は食塩摂取制限と大量利尿剤治療(スピロノラクトン 400 mg+フロセミド 160mg)でコントロールできない腹水、利尿剤不耐性腹水は副作用のために有効量の利尿剤を投与できない腹水と定義されているが、われわれが解析した難治性腹水 10 例ではスピロノラクトン 50~175mg、フロセミド 40~160mg の単独または併用投与で BUN 上昇、電解質異常、肝性昏睡などの副作用が出現し、全例が利尿剤不耐性腹水の範疇に入った。電解質異常では低 Na 血症の対処が困難で、2例では利尿剤の減量、中止に加えて 35Meq/日の Na 補充を必要とした。難治性腹水には穿刺排液アルブミン静注で対応したが、肝性昏睡合併例、ビリルビン高値例(5mg/dl 以上)では反応不良であった。少量の穿刺排液でも肝性昏睡が誘発された例では、新鮮凍結血漿、アルブミンの輸注を繰り返すことにより排液量を 3L 以上にまで増加できた。

共同研究者 植村正人、山尾純一

A. 研究目的

難治性腹水という言葉は従来より内科的治療に難渋する腹水に対して漠然と用いられてきたが、Arroyo¹⁾らは治療法の進歩をふまえたうえで厳密な定義を提唱した。すなわち、内科的治療により軽減できない、ある

いは早期再発を防止できない中等量以上の腹水を難治性腹水とし、これをさらに利尿剤抵抗性(diuretic-resistant)腹水と利尿剤不耐性(diuretic-intractable)腹水に分類した。利尿剤抵抗性腹水は食塩摂取制限と大量の利尿剤治療(スピロノラクトン 400mg+フロセミド 160 mg)でコントロールできない腹水、利尿剤不耐性腹水は副作用のために有効量

の利尿剤を投与できない腹水を指す。しかし、われわれの腹水治療経験からはこのように多量の利尿剤を日本人に投与することはまず不可能であり、日本人に適合した腹水治療のプロトコールならびに難治性腹水の定義を考案すべきではないかと考える。本来、この目的の達成のためには多年にわたる多数の症例の集積が必要であることは論をまたないが、今年度末までにまとめることができた難治性腹水の背景因子と治療に関する成績について報告したい。

B. 研究方法

奈良医大第3内科に入院し、段階的腹水治療を加えた肝硬変腹水例 54例、および副作用出現のために腹水治療に難渋した利尿剤不耐性腹水 10例である。まず、肝硬変腹水例 54例に対して、第1段階：安静と食塩制限(2g/日)、第2段階：スピロノラクトン(100mg)またはカンレノ酸カリウム(400mg)投与追加、第3段階：フロセミド(40~80mg)投与追加(血清アルブミンが 2.5g/dl 以下の際アルブミン静注追加)という段階的腹水治療²⁾を加えた。治療への反応性により患者を第1段階反応例、第2段階反応例、第3段階反応例、段階治療不応例の4群に分け、各群間で肝機能、腎機能、内分泌学的検査項目について比較検討した。また、段階

治療不応例のうち 12例には腹水穿刺排液アルブミン静注を加え、この療法に対する反応例と不応例について背景因子を比較した。なお、腹水穿刺は1回1~1.5Lから穿刺を開始し、全身状態をみながら必要に応じて3L週2回程度にまで排液量を増した。また、アルブミンについては腹水穿刺に際し、25%アルブミンを 50~100ml (12.5~25g) 静注した。

さらに別の利尿剤不耐性腹水 10例については、利尿剤の投与量、副作用、対応策ならびに予後について検討するとともに、個々症例の臨床経過を分析した。

C. 研究結果

段階治療を行った 54例の腹水例の各治療段階別の有効率は、段階1で 20.3% (11例)、段階2で 38.9% (21例)、段階3で 13.0%(7例)であり、段階治療不応例は 27.8%(15例)を占めた。この際、治療段階を先に進めねばならなかった例では血清 Na 値ならびに腎機能の低下が目立った(図 1)。

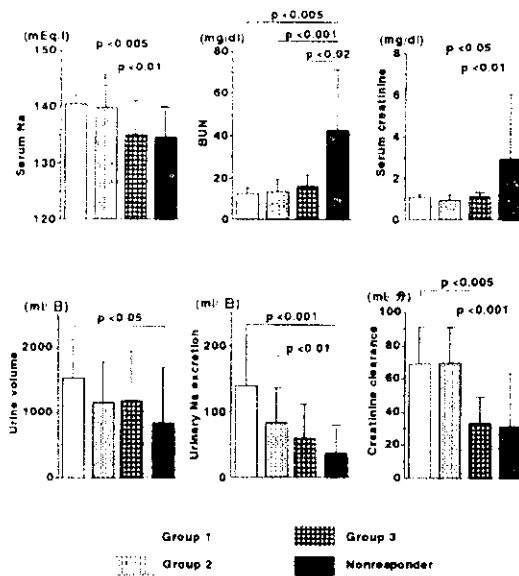


図 1. 腹水の段階的治療に対する反応性と血清 Na 値、腎機能の関係³⁾

(Group 1: 段階 1 反応例、Group 2: 段階 2 反応例、Group 3: 段階 3 反応例、Nonresponder: 段階治療不応例)

次に、内分泌系のパラメーターを比較すると、第 3 段階まで治療を進めねばならなかった例ではそれ以前に腹水が消失した例に比べ、血漿レニン活性、ノルアドレナリンが高値で、治療抵抗例ではそれに加えて血漿アルドステロン、ADH 濃度も有意に高値であった(図 2)。

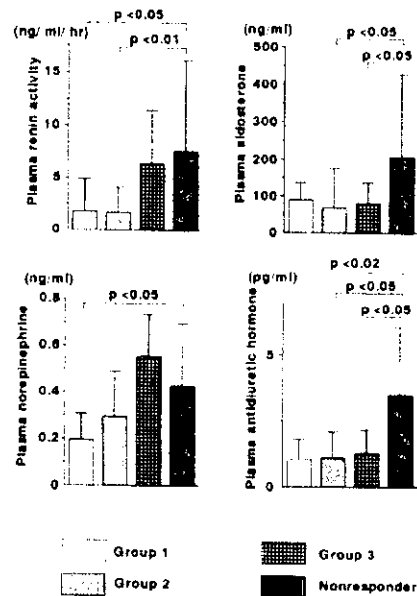


図 2. 腹水の段階的治療に対する反応性と血漿レニン活性、アルドステロン、ノルアドレナリン、ADH レベルの関係 (Group 1: 段階 1 反応例、Group 2: 段階 2 反応例、Group 3: 段階 3 反応例、Nonresponder: 段階治療不応例)³⁾

さらに利尿剤抵抗性腹水の 12 例には腹水穿刺排液+アルブミン静注を加えたが、腹水穿刺排液アルブミン静注を繰り返して腹水が消失した 6 例とこの治療にも反応しなかった難治例 6 例についてその背景因子を比較したところ、不応例は反応例に比べ、Child-Pugh スコアが高値で、血漿フィブリノーゲンが低値であった(図 3)8)。また不応例では 6 例中 5 例で治療開始後早期に肝性昏睡の徴候が現れたが、反応例では肝性昏睡を認めなかった(図 3)8)。

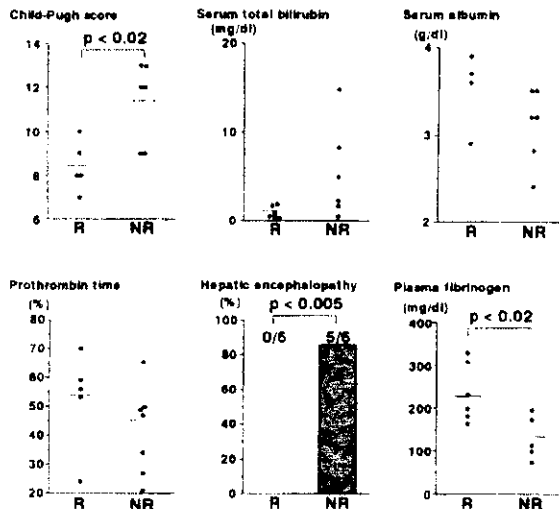


図3. 腹水穿刺排液、アルブミン静注に対する反応性と背景因子 (R: 反応例、NR: 不応例)³⁾

利尿剤不耐性腹水 10 例のうち 9 例はスピロノラクトン 75-175mg/日、フロセマイド 40-160mg/日、ブメタミド 1-1.5mg/日の投与で、BUN が 30-56mg/dl に上昇し、5 例にクレアチニンの上昇(1.3-2.3mg/dl)、8 例で低 Na 血症(117-130mEq/L)、6 例で I-II 度の肝性脳症の出現を認めた(表 1)。これら 9 例では全例利尿剤の減量あるいは中止を余儀なくされ、8 例に対しては腹水穿刺排液アルブミン静注を加えたが、腹水が消失したのは 3 例で、残りの症例では腹水が残存した。とくに、肝性昏睡合併例、ビリルビン高値例(5mg/dl 以上)では反応不良で 3 例が 1~2 ヶ月の間に死亡した(表 2)。電解質異常では低 Na 血症の対処が困難であり、2 例では利尿剤の減量、中止、飲水

制限に加えて 35Meq/日の Na 補充を必要とした。少量の穿刺排液でも肝性昏睡が誘発された例では、新鮮凍結血漿、アルブミンの輸注を繰り返すことにより排液量を 3L 以上にまで増加できた。(図 4)

表 1 利尿剤不耐性腹水の背景因子⁴⁾

症例	年齢/性別	病因	利尿剤投与量 (mg/d)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	血清 Na (mEq/L)	血清 Alb (g/dl)	肝性脳症	Child 分類
1	54/M	C 型	150mg 1mg	41	1.2	134	3.2		R
2	54/M	C 型	75mg 40mg	25	0.9	124	3.4		C
3	61/M	B 型	75mg 1.5mg	51	1.3	117	3	II 度	C
4	62/M	C 型	50mg 40mg	51	2.3	128	2.9	I 度	C
5	48/M	A 型	100 40mg	70	1.2	125	2.9	I 度	C
6	77/M	C 型	125mg 40mg	34	1.1	129	3.1	II 度	C
7	46/M	A 型	100mg 160mg	56	1.8	130	3.6	II 度	C
8	64/M	C 型	100mg 100mg	44	1.6	126	3		C
9	65/M	C 型	175mg 40mg	36	1.9	129	3	II 度	C
10	61/M	C 型	透液による持続的排水	89	7.7	125	3.4	II 度	C

表 2 利尿剤不耐性腹水の治療と予後⁴⁾

症例	利尿剤の減量	追加治療	予後
1	100mg を維持	1mg → 中止	腹水穿刺排液 + 塩分 35Meq 投与
2	75 → 50mg	40mg を維持	腹水穿刺排液 + 塩分 35Meq 投与
3	75mg を維持	1.5mg → 中止	腹水穿刺排液 + 新鮮凍結血漿投与
4	50mg → 100mg	40mg → 100mg	腹水穿刺排液 + エタクリン 250mg 投与
5	100 → 50mg	40mg → 100mg	腹水穿刺排液 + 新鮮凍結血漿投与
6	125mg → 75mg	40 → 20mg	腹水穿刺排液
7	100 → 50mg	160 → 100mg	腹水穿刺排液
8	100 → 50mg	100 → 40mg	腹水穿刺排液、L-NEP
9	125 → 75mg	40mg → 100mg	腹水穿刺排液
10	61/M	透液療法	腹水穿刺排液

*10例にアルブミン 25-50g を静注投与

Y.M. 62歳 男性 B型肝硬変

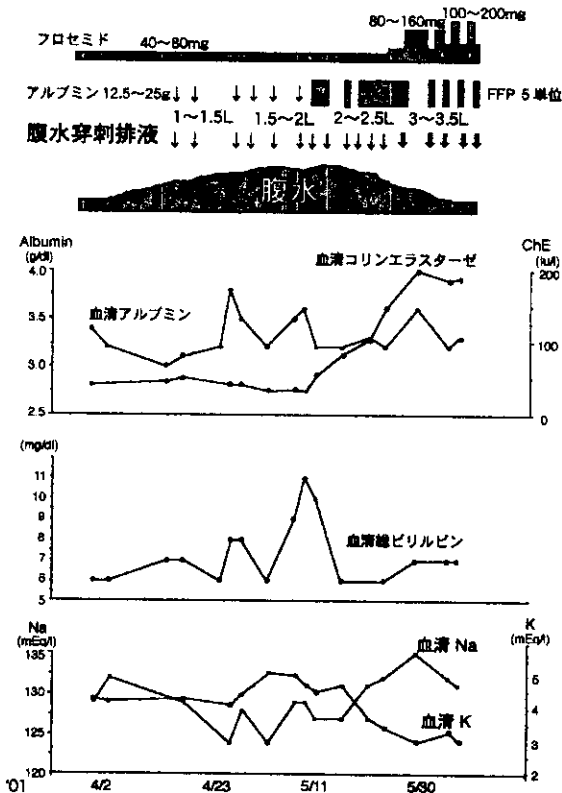


図4 少量の穿刺排液で肝性昏睡が誘発された例

新鮮凍結血漿、アルブミン輸注を繰り返し、排液量を3L以上にまで増加できた。

D. 考察

肝硬変における腹水の発現には種々の因子が複雑に関与している。肝硬変とりわけ非代償性肝硬変では、心拍出量、循環血液量は増加しているが、末梢血管抵抗の低下のために有効循環血液量はむしろ減少している。腎では有効循環血液量の減少と種々の神経性・体液性因子の異常のために腎血流量の低下と腎内血流分布異常（皮質から髄質への移動）が

起こると考えられ、これらは、尿細管でのNa・水再吸収亢進を導く。肝では線維増生、再生結節形成により肝静脈枝、肝内門脈枝が圧迫され、類洞内静水圧、門脈圧が上昇するが、これらは肝リンパ生成の亢進と腹腔内門脈末梢枝の透過性亢進を導き、低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧の低下と相まって腹水発現につながる。進行した肝硬変では血管拡張・Na排泄因子である酸化窒素、アドレノメデユリン、心房性Na利尿ペプチドなどが増加している一方で、アンジオテンシンII、エンドトキシン、エンドセリン、ADHなどの血管収縮・Na貯留因子が著増しており、これらの微妙な均衡のもとに腎機能がかろうじて保たれている状態といえる⁵⁾。

ところで、腹水発現機序については従来よりunderfilling説^{6,7)}とoverflow説⁸⁾が対立してきた。underfilling説では、Na貯留は腹水ならびに循環血液量の減少(vascular underfilling)に基づく二次的な現象とされている。すなわち、肝病変の進行に伴い、肝静脈流出障害が起こり、類洞内静水圧が上昇し、肝でのリンパ生成が増加する。リンパ生成量がリンパ管系への流入量を上回ると、余剰分が腹水として貯留する。この結果、有効循環血液量が減少し、これが神経性・体液性因子を介して

尿細管での Na ならびに水分貯留に働くというものである。これに対し、overflow 説は、まず腎での水・Na 再吸収が亢進し、そのために循環血液量が増加し、肝静脈流出障害と相まって増加した血漿が腹水としてあふれ出るというものである。この際、肝内圧の上昇による hepato-glomerular reflex が水・Na 再吸収亢進の刺激になるとされている。さらにこれに加えて、第3の仮説として末梢動脈拡張説 (peripheral arterial vasodilation hypothesis)⁹⁾ が提唱されたが、この仮説では末梢動脈拡張により、循環血液量と全身の血管床との不均衡が生じる結果、有効循環血液量が相対的に減少し、これが左心室、動脈弓、頸動脈洞、腎輸入細動脈などに存在する圧受容体を刺激し、神経体液性因子の代償反応を惹起して腎での Na・水の貯留刺激となるとしている。

腹水治療に際しては利尿剤は少量から段階的に使用すべきとされており、抗アルドステロン剤を第1選択とし、必要に応じてループ利尿剤を併用する方法が妥当と考えられている¹⁰⁻¹²⁾。われわれの段階治療での検討においては、治療段階を先に進めねばならなかった例では血清 Na 値ならびに腎機能の低下が目立ち、有効循環血液量の減少に起因する腎機能異常の程度が腹水の利尿剤に対す

る反応性を左右する因子として重要であることがうかがわれた。次に、内分泌系のパラメーターを比較すると、第3段階まで治療を進めねばならなかった例ではそれ以前に腹水が消失した例に比べ、血漿レニン活性、ノルアドレナリンが高値で、治療抵抗例ではそれに加えて血漿アルドステロン、ADH 濃度も有意に高値であったことから、治療抵抗例は vascular underfilling が顕著であり、それに伴い水・Na 貯留刺激も過剰な状態にあることが示唆された。

ところで、段階1すなわち安静と食塩制限のみで腹水消失をみる例では腹水治療前に尿中 Na 排泄量が多く、食塩制限により尿中 Na 排泄量はむしろ減少する。これらの症例では腹水改善とともに増加していた血漿 α -hANP が減少し、レニン活性が上昇する。また、カンレノ酸カリウムの投与を必要とした症例でも治療の結果、血漿レニン活性、アルドステロン、ノルアドレナリン濃度は上昇傾向を示し、増加していた血漿 α -hANP は減少する²⁾。これらの成績より、食塩制限や抗アルドステロン剤に反応する軽症腹水例は overflow の状態、これらに反応しない症例は underfilling の状態にあること、さらに利尿剤の投与自体が underfilling を導くことが示唆される。難治性腹水例は本来 underfilling

の状態にあるが、利尿剤の大量投与によりこの状態がさらに助長される可能性がある。

この underfilling 状態を改善させる試みとしてわれわれは身体圧迫療法¹³⁾を試みている。本手技は四肢および腹部にリハビリテーション用圧スプリントを装着し、1日3時間、身体圧迫を行うものであり、その結果、尿量、尿中 Na 排泄量、GFR の増加、PRA、Ald、NA 濃度の低下を認めている。身体圧迫により、拡張した毛細血管を含む体表血流が身体中心部に集まる結果、有効腎血流量が増加し、腎機能の改善をみたものと考えられる。本法単独でも腹水の消失は得られ、利尿剤の効果を増強することは事実ではあるが、一方で利尿剤抵抗例の全てに有効なわけではなく、腎機能低下の著しい例は本法にも抵抗性を示す。

こうした経緯からわれわれは難治性腹水に対しては主として腹水穿刺排液アルブミン静注を行っている。従来より大量の腹水穿刺排液は低血圧、腎不全、肝性脳症を誘発する危険があるとされてきたが、腹水が完全に消失するまで頻回に腹水排液を行い、その都度アルブミンを静注投与する方法は、全身循環動態、肝・腎機能、生存率に悪影響を及ぼさず、利尿剤投与例に比べて入院期間が短縮し、肝性脳症、腎障害、電解質異

常などの合併症の出現率も有意に低率であるとされている。しかし、われわれの経験では本法の効果も重症肝硬変例では十分でなく、極端な場合、1L に満たない少量の穿刺排液のみで肝性昏睡が誘発されることもある。従って、1回の排液量は症例ごとに慎重に決定すべきで、当初は1L 程度から始めて漸次排液量を増やしていくのが望ましいと考える。低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧の低下は腹水、浮腫発現の要因であるため、血清アルブミン濃度が2.5g/dl 以下になればアルブミンの静注が勧められる。近年、アルブミン製剤の需要供給の不均衡と医療費に占めるコストの両面からアルブミン補充に対する制限が非常に厳しくなってきたが、今回症例で示したようにアルブミン、凍結血漿の補充により穿刺排液量を安全に増加させ、患者の QOL を高めることもできるわけで、アルブミン補充の意義については再評価がなされるべきであろう。事実、最近の肝硬変腹水患者に対するコントロールスタディ¹⁴⁾においてにおいてもアルブミン投与が利尿薬の効果を増強させ、その再発を抑制することが実証されている。ともあれ、腹水穿刺排液アルブミン静注を繰り返して腹水が消失した例とこの治療にも反応しなかった難治例についてその背景因子を比較して

みると、不応例において明らかに肝予備能が悪く、最終的には肝不全の進行により、腹水穿刺排液アルブミン静注も無効になると考えられる。

欧米で難治性腹水に繁用されてきたのは LeVeen シャント¹⁵⁾に代表される腹膜頸静脈シャント(PV shunt)であり、逆流防止弁を用いて自動的に腹水を頸静脈に注入する。腹水の軽減とともに、腎血流量、尿量の増加、RAA系の抑制、利尿薬に対する反応性の改善が認めら¹⁶⁾、難治性腹水に対して約60%前後の有効性が確認されているが、未だ最終的な評価をうけるには至っていない。一般に肝機能が比較的保持されている例(血清総ビリルビン10mg/dl以下、プロトロンビン時間40%以上)や肝性脳症、消化管出血を伴わない例に有効例が多い。腹水の長期コントロールに優れているというが、無効例ではDIC、腹膜炎、敗血症、心不全などの致死的な合併症が高頻度に出現する¹⁶⁾。本シャントの最大の問題は経過観察中の閉塞であり¹⁷⁾、この点を克服するためにDenver型のようなポンプ機能を有するPVシャントが開発された。Zervosら¹⁸⁾は難治性腹水48例に対してDenver型PVシャント装着して長期間予後を観察し、22例(46%)に改善を認めているが、PVシャントは患者の予後を改善させるものではなく、通常1年以内にシャント

閉塞がみられ、合併症の頻度も高いと結論付けている。

一方、腹水濃縮濾過再静注法は、従来の再静注法やPV shuntに比べ副作用が少なく、安全性の面で優れており、効果は腹水全量排液アルブミン静注法と同等で長期観察時の生存率、大量腹水再発率にも差がみられない¹⁹⁾。しかし、本法の問題点としてはEtの濃縮によって生じるEt血症の弊害がある。たとえば、ポリミキシンB充填カラムを通して濃縮腹水からアルブミンなどに結合したEtを除くことは困難であり³⁾、腹水中Et濃度が著しく高値の症例や特発性細菌性腹膜炎が少しでも疑われるような症例には本法の施行は好ましくない。Borzioら²⁰⁾は、一過性の血小板、フィブリノーゲンの減少、発熱を濾過濃縮静注例にみえており、静注に代わる方法として濾過濃縮腹水の腹腔内投与も試みている。

以上のように難治性腹水に対しては種々の治療が試みられるが、肝不全の進行のためにこれらの効果は一過性にとどまることが多く、肝予備能の保持が最も重要であるといえる。では、肝予備能を回復させる方法があるかどうかという点であるが、われわれは高分岐鎖アミノ酸経口栄養剤やDibutyryl cyclic AMPの投与により肝予備能が徐々に改善し、ついには利尿剤に対する反応性も回復し