

1. インターフェロン少量長期間欠療法

1回量のインターフェロンを300万単位(3MU), 600万単位(6MU), 900万単位(9MU)の3群に分け, 週3回24週間投与を行ない, 治療終了時点のトランスアミナーゼ正常化率を評価した結果では, 3MU群66.7%, 6MU群53.3%, 9MU群33.3%の正常化率が得られた。

このように3MUのインターフェロン少量長期間欠投与で, トランスアミナーゼ正常化が望める。

2. インターフェロン複数回投与

1回のインターフェロン治療でウイルス排除まで至らなくとも, インターバルをおいて十分量のインターフェロン療法を複数回繰り返し, 無治療期間のトランスアミナーゼを安定化させることで, 肝発癌抑制と生命予後改

善も得られる。

■インターフェロンαの自己注射

1. 自己注射の利点

ペグ・インターフェロン/リバビリン併用48週間療法は, ゲノタイプ1b・高ウイルス量の難治例に限り, 保険が適用されている。その他の症例では, インターフェロン単独療法が依然重要である。

従来行なわれてきたインターフェロン療法の難点は, 毎日通院して注射する必要があったことと, 発熱, 倦怠感, うつ症状などの副作用が出やすいことであった。

しかし, 2005年4月からインターフェロンα製剤の単独投与に限り自己注射が認可され, 患者にとって非常に便利になった。

本療法により, 注射のための通院の必要がなくなり, さらに就寝前に注射をすることで, 血液中のコルチゾールの生理的な変動に合わせて注射できるため, 副作用を軽減できるようになった。

2. 治療スケジュール

自己注射練習のための短期入院が必要となる。入院時に自己注射の手技の指導, 自己注射手帳・廃棄ボックスの説明を行なう。

また, 自宅におけるインターフェロンの保存方法や, 使用済み注射針・血液付着物による他人へのHCV感染の危険性についても十分説明する必要がある。

副作用は従来のインターフェロンと同様で, 血液生化学的検査, 特に白血球数, 血小板数の推移に注意を払う必要がある。

自己注射導入後は2週間に1回の外来診察, 血液生化学検査を施行する必要がある。



インターフェロンの副作用

副作用の発現をインターフェロンの型別にみると、天然型に少なく、組み換え型に多い傾向がある。

また、持続型のペグ・インターフェロン製剤は、従来型のインターフェロン製剤よりも副作用持続時間が長い傾向があるため、注意深い経過観察を必要とする。

代表的な副作用は、以下のとおりである。

■インフルエンザ様症状

インターフェロン α 製剤の筋注では投与から4～5時間後、インターフェロン β 製剤の静注では投与して1～2時間後、ほぼ100%の症例にインフルエンザに罹患したときと同様の症状が現れる。

具体的には、悪寒、発熱、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、食欲不振などである。

インターフェロン治療初日の発熱は、38℃以上となることが多い。これらの自覚症状は、解熱鎮痛薬の内服あるいは坐剤にて対処する。

通常は約1週間で慣れ、発熱はなくなるが、全身倦怠感など一部の症状は残ることも多い。

持続型のペグ・インターフェロン製剤は、従来型のインターフェロン製剤よりも発熱、倦怠感といった自覚症状が少ないのが特徴である。

■皮疹

投与開始後1週間前後に、皮疹がみとめられることがある。多くは丘疹が散在～集簇し

てみとめられるが、蕁麻疹様のこともある。インターフェロンの投与を中止すれば、速やかに改善する。

持続型のペグ・インターフェロン製剤は、従来型のインターフェロン製剤よりも皮疹が持続する傾向があるため、より注意を必要とする。

軽度の皮疹では、抗ヒスタミン薬での対症療法を行なうことで、インターフェロン投与を継続できることも多い。

■精神症状

インターフェロン α 製剤の投与で起こりやすく、発症しやすい時期は、インターフェロン投与開始から2週間頃～数か月後までさまざまである。

うつ、うつ状態、幻覚、妄想、昏迷、錯乱など多彩であり、自殺企図に至ることもある。自殺はインターフェロン療法の副作用で最も注意すべきものの1つである。

精神症状の初期には、不眠、不定愁訴などの症状のほか、食欲不振、体重減少・便秘などの身体症状も現れやすいので、これらをチェックする必要がある。

症状が軽度の場合には、インターフェロン投与の中止により改善する。しかし、高度になると、長期間の向精神病薬投与が必要なこともある。精神科医の協力による対処が望ましい。

■血小板数減少

インターフェロン開始直後より血小板数が減少する。通常は約2週間で低下傾向が弱まり、その後は横ばいとなる。

入院中に4万/mm³、あるいは外来通院中に5万/mm³まで血小板数が低下した場合に

は、インターフェロン投与量を減量、あるいはいったん中止する。

持続型のペグ・インターフェロン製剤では血小板数低下が持続する傾向があるため、ペグ・インターフェロンの減量・中止基準に基づいて投与量を調整する(表10)。

■貧血(ヘモグロビン値減少)

インターフェロン/リバビリン併用療法時に、特に注意を必要とする。

表10 白血球数・好中球数・血小板数に応じたペグ・インターフェロン α 2bまたはリバビリンの用量変更基準

項目	基準値	変更	変更
白血球数	1500/mm ³ 未満		
好中球数	750/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
血小板数	80000/mm ³ 未満		
白血球数	1000/mm ³ 未満		
好中球数	500/mm ³ 未満	中止	中止
血小板数	50000/mm ³ 未満		

表11 ヘモグロビン値に応じたペグ・インターフェロン α 2bまたはリバビリンの用量変更基準

ヘモグロビン値	用量変更	変更
10g/dL 未満	600mg/日から 400mg/日に減量 800mg/日から 600mg/日に減量 1000mg/日から 600mg/日に減量	用量変更なし
8.5g/dL 未満	中止	中止

* 心疾患またはその既往のない患者の基準

リバビリンを服用するとヘモグロビン値が投与開始後4週目まで減少するが、その後も減少したままで投与は継続する。また、減少したヘモグロビン値は投与終了後4~8週間で回復することが報告されている。

なお、ヘモグロビン減少(貧血)により、運動後の息切れ、動機、めまい、耳鳴り、頭重感、頭痛などの症状が起こることがあり、ヘモグロビン値が低下した場合はリバビリンの減量・中止基準に基づいて投与量を調整する(表11)。

■甲状腺機能異常

インターフェロン療法を開始して2か月以降にまれにみられる。インターフェロンが免疫系に作用することで、ある種の自己抗体が出現し、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎などを引き起こすと考えられる。

症状が軽度の場合は、甲状腺機能亢進に対しては抗甲状腺薬を、甲状腺機能低下には甲状腺ホルモンを投与するといった具合でインターフェロンの投与を継続できるが、症状が強い場合には、インターフェロン治療を中止する。

■眼症状

眼痛、飛蚊症、暗点、視力低下がある。

眼痛は、外眼筋の筋肉痛としての症状で、鎮痛薬の投与にて改善することが多い。

飛蚊症は、眼底出血・白斑の初期症状のこともあり、眼底検査により、重篤なものかどうかの速やかな判断を必要とする。

暗点、視力低下を示す場合には、眼底白斑や網膜出血をみとめることが多く、眼科的な精査が不可欠である。白斑・出血があっても軽度であれば、検査による監視下にインター

フェロン投与を継続できることも多い。
特に、糖尿病を合併している場合には、網膜症状が強く出現することがあるので注意が必要である。

■出血症状

ほとんどの症例で、インターフェロンにより血小板減少が起こる。

しかし、血小板減少が軽度であるにもかかわらず、出血傾向を示すこともある。性器出血、腹腔内出血などがまれにみられる。

■感染症

インターフェロンにより白血球が減少するが、白血球減少が起こらなくとも、肺炎、大腸憩室炎、膀胱炎などがみられることがある。

■間質性肺炎

まれにしか起こらないが、高齢者や小柴胡湯の併用を行なった患者に多い。

インターフェロン投与4週間後くらいからみられ、労作時息切れ、乾性咳嗽（空咳）、発熱などの症状を呈する。

胸部X線像の変化、動脈血酸素分圧の低下、CRP陽性化、赤血球沈降速度促進、LDHの上昇などが間質性肺炎の特徴である。

これらが現れたら、ただちにインターフェロンを中止し、必要ならばステロイド投与を行なう。呼吸器科医の協力による対処が望ましい。

■腎障害

インターフェロンβ製剤により、タンパク尿がしばしばみられる。アルブミン値が

2.5g/dL以上で無症状であれば、治療を継続することに問題はない。通常は一過性のものであり、インターフェロン投与を中止することで速やかに改善する。

ただし、タンパク尿が高度になるとネフローゼ症候群を示すこともあるので、注意が必要である。

■耐糖能異常・糖尿病の発症

インターフェロン投与により、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の分泌が亢進し、引き続いてコルチゾールの分泌が促される結果、血糖が上昇することがある。

糖尿病患者では、インスリンを増量せざるをえないこともある。

■脱毛

インターフェロン投与後2か月頃からみられる。インターフェロンβ製剤の投与では少なく、インターフェロンα製剤を使用した場合には多い。

この脱毛は一過性で可逆的であり、治療の終了により元に戻る。

■その他の副作用

まれであるが、関節リウマチ、溶血性貧血、全身性エリテマトーデス（SLE）、潰瘍性大腸炎などの自己免疫性疾患の出現あるいは増悪が報告されている。

また、不整脈、狭心症、心筋梗塞、心不全、脳出血、脳梗塞、聴力障害、感覚異常、顔面神経麻痺などの報告がある。

肝硬変の 治療と看護

1. 肝硬変の基礎知識
2. 肝硬変の診断と治療
3. 慢性肝疾患患者の看護

1

肝硬変の基礎知識

肝硬変とは

肝硬変とは、「肝臓全体にわたって線維化と再生結節がみられる状態」と定義されている。つまり、「働きが低下したから肝硬変」なのではなく、「形がこのように変化したものを肝硬変と呼ぶ」と決められているのである（図1）。

そこで、診断のためには腹腔鏡などによる肝表面の観察、または肝生検が原則的に必要となる。

■代償性肝硬変と非代償性肝硬変

肝硬変となった肝臓は、組織学的な変化に伴い、機能が低下してくる。しかし正常な肝臓の機能はかなり余裕があるので、肝臓に残った力が身体の需要を満たしていれば（代償がきく状態であれば）、特別な症状は出ない。このような肝硬変を「代償性肝硬変」という。

残っている肝機能が身体の需要に応じきれなくなったときに、肝硬変特有のさまざまな症状が出現する。このような状態を「非代償性肝硬変」という。

■肝機能検査、画像診断の進歩

以前は、吐血や腹水などの非代償期の症状が出てから初めて医療機関を訪れ、肝硬変と診断されることが多かった。また、静脈瘤や肝性脳症などの肝硬変特有の症状に対する治療も未発達であったため、診断後は予後不良であった。そのためか、「肝硬変といわれたら数か月で死んでしまう」というイメージは根強い。

実際に、昔ながらに突然血を吐いたり、昏睡に陥ってから救急外来を訪れる患者が、現在でもないわけではない。また、進行した肝細胞癌を合併してから初めて医療機関を訪れることも、残念ながら少なくはない。

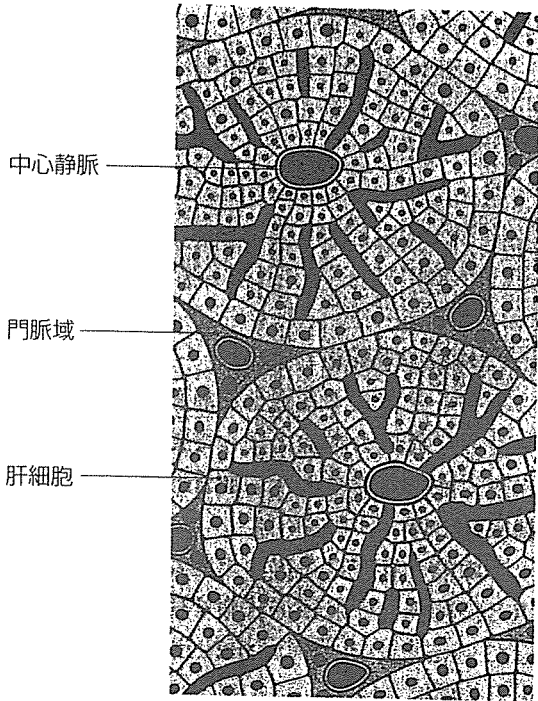
しかし、現在では肝機能検査や画像診断が進歩し、検診などを受ける機会が増えたため、無症状のうちに（代償がきくうちに）肝硬変と診断されることが多くなっており、必ずしも死に直結する診断名ではなくなった。

肝硬変の病態

肝硬変の原因疾患には、ウイルス性慢性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝障害など、さまざまなものがある。

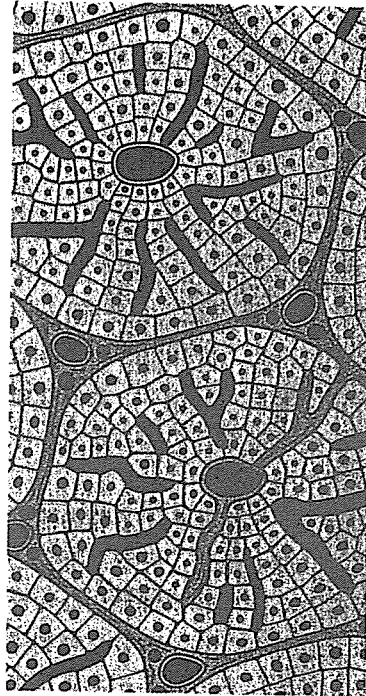
肝硬変とは単一の疾患を指すものではなく、「慢性肝疾患による破壊と再生の繰り返し

正常の肝組織



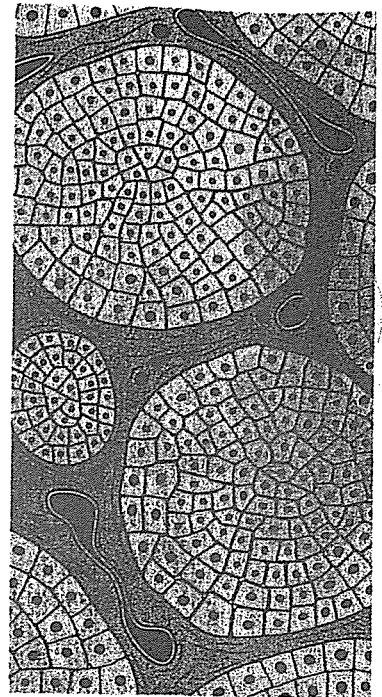
● 門脈域と中心静脈は規則正しくなる

慢性肝炎



● 肝細胞の破壊のあと、門脈域の線維化が起こる

肝硬変



● 再生結節が形成される。門脈域と中心静脈の規則正しい関係は消失する

図1 病態別に見た組織像

しの終末像」ととらえることができる。肝硬変の基本的な病態は3つあり、これらが肝硬変のいろいろな症状と関係している。

■肝機能の低下

第1は、肝細胞が破壊されることにより、肝臓の機能的な大きさが減少することである。はたらく部分が小さくなるため、アルブミンや血液凝固因子などの合成能力が低下し、アンモニアの処理などの解毒機能が低下する。

これを工場にたとえれば、最大生産能力が減った状態である。注文が少なければ何とか間に合うが、最大だったときと同じか、それ

以上のものを要求されると、応じきれなくて破綻してしまう。

1. 肝不全とは

肝機能低下が顕著な場合を、特に肝不全という。

肝不全は、急性ウイルス性肝炎、薬剤性肝障害、肝臓への腫瘍浸潤などが原因で、それまで健常者と思っていた人に急に起こることもあり、慢性肝疾患に合併することもある。

慢性肝疾患の経過では、徐々に肝不全へと進行するものが多いが、薬剤の使用、消化管出血、大量飲酒などにより、急に肝不全状態になることもある。また、かろうじて代償されていた肝硬変が、たとえば手術といったよ

うな負荷がかかることによって、肝不全に陥ることもある。

肝不全では黄疸、肝性脳症、腹水、凝固検査の異常などがみられ、全身状態が悪化する。

■肝血流の変化

第2は、肝血流の変化である。肝臓に流入する重要な血管である門脈の血流が悪くなり、門脈圧が高くなる（門脈圧亢進症）。門脈が通りにくくなるため、肝臓に行くべき血流が肝臓を迂回して素通りしたり、余分な血行路が生じたりと種々の障害が起こる（バイパスや側副血行路の発生）。

工場にたとえれば、工場をめぐる物の流通が悪くなっている状態である。分解・加工の過程が混んでいるため、原料が製品にならないまま出荷されてしまったり、本来なら製品の運搬に使わない通路にまで製品があふれ出てしまい、危険が生じる。

1. 門脈圧亢進症

肝疾患の病態を理解するうえで、門脈についての知識は必須である（図2、□p.25）。

胃や大腸、小腸からの静脈は下大静脈に直接入らず、まず門脈を形成して肝臓に入る。

門脈血は消化管で吸収されたブドウ糖、アミノ酸、脂肪などの栄養素や、時に大腸菌などの細菌を含んでいるので、肝臓内を流れる間に栄養の代謝や細菌の貪食などの作用を受ける。その後肝静脈から右心系に戻り、再び全身をめぐる。

肝硬変になると、組織が破壊されることによって門脈の血流が悪くなり、門脈圧が高くなる。これを門脈圧亢進症と呼び、臨床的な問題として、側副血行路や静脈瘤が肝硬変の症状として現れてくる。

2. 側副血行路の出現

門脈圧が高くなると、本来なら肝臓を通過する血流が、肝臓を迂回する他の静脈を利用して心臓へ戻ろうとする。このような門脈系から体循環系へのバイパス血管を、側副血行路と呼ぶ。

側副血行路は腹部のいろいろな場所にできるが、門脈系と体循環系が接近しているところにできやすい。

3. 静脈瘤の形成

もともと存在する微小な静脈が側副血行路となり、血流の増加によって拡張すると、壁が薄く蛇行した数珠状の血管となる。これを静脈瘤と呼ぶ。

静脈瘤の存在は、出血を起こしうろという点と、門脈血が肝臓の代謝を受けずに素通りしているという点で、病的意義がある（□p.30, 148）。

■網内系機能の低下

第3は、網内系機能の低下である。網内系とは、大型の貪食細胞が体内の特定の場所（脾臓・リンパ節・肝臓・肺など）に分布し、細菌や異物を処理する仕組みを指す。

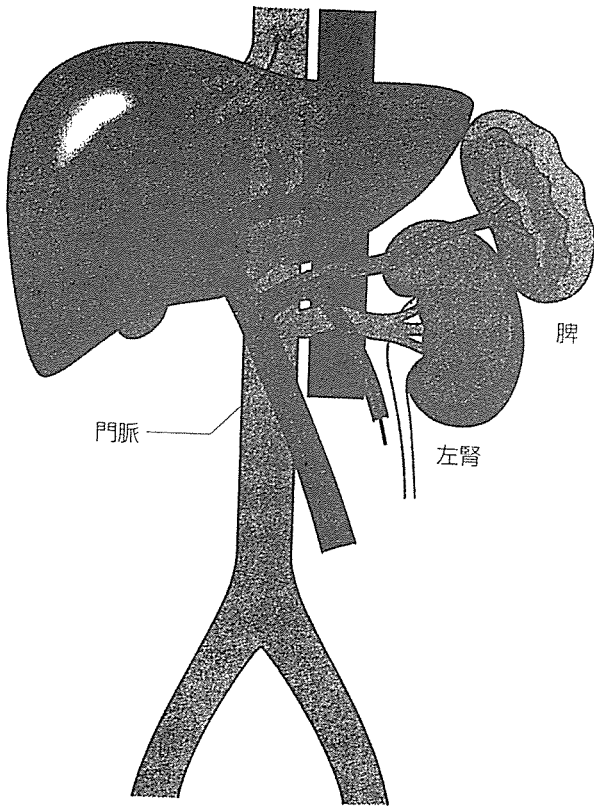
肝臓の類洞にある貪食細胞は、腸管から門脈を経由して肝臓に侵入する細菌などの異物をとらえる重要なフィルターである。肝硬変ではこのはたらきが低下するために、感染症が起きやすい。

工場のたとえを続ければ、守衛がいなくなってしまったので、外部の人間が勝手に工場に入ってくるようになり、仕事に重大な支障をきたすような状況である。

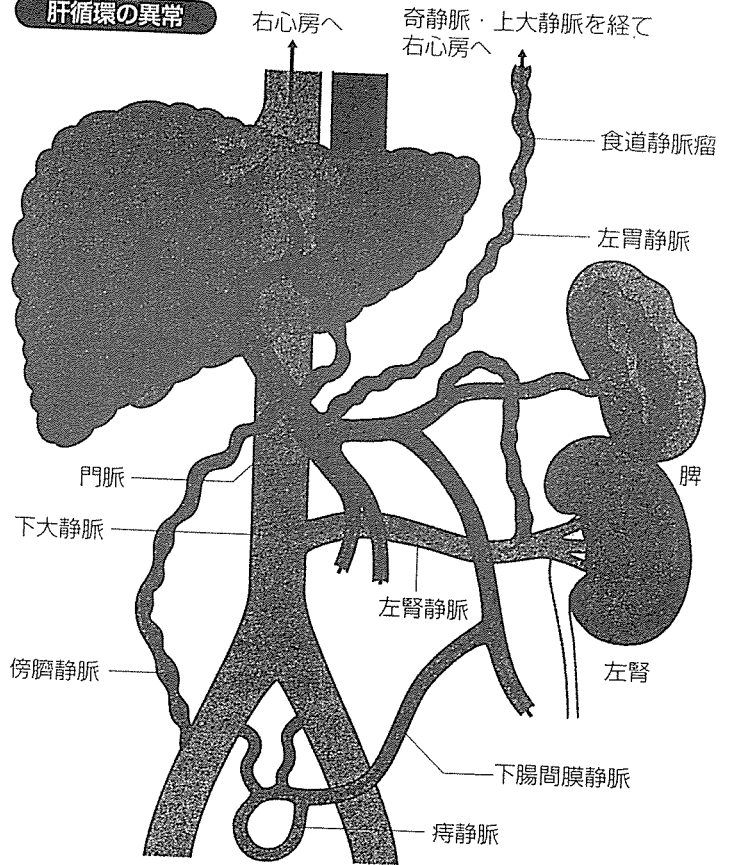
1. 感染症

通常、門脈に入った細菌の大部分は肝臓の

正常な門脈循環



肝循環の異常



- 健常人では、消化管からの静脈血はほとんどが門脈を経て、肝臓を通過してから下大静脈に入る

- 肝硬変では、肝臓を通らずに下大静脈に入る血流が増えるので、その経路の血管に負担がかかり静脈瘤ができる

図2 門脈圧亢進症

網内系で処理され、全身の循環系にまで入ることはない。しかし非代償性の肝硬変患者では、肝臓を迂回する側副血行路があること(つまり網内系を通過しない)、網内系のはたらきが低下していることから、門脈の菌血症が全身の敗血症に移行しやすい(特に大腸菌など腸管の常在菌による敗血症)。

2. 発熱

難治性腹水を伴うような非代償性肝硬変では、特別なきっかけもないのに発熱がみられる。発熱は一過性で自然に治まるものもあるが、何日も続いて全身状態の悪化や腎不全、

間質性肺炎といった多臓器不全に移行していく場合もある (▶ p.151)。

肝硬変の経過

一般に、いったん肝硬変となってしまうと、完全に治癒することはない。しかし、アルコール性の肝硬変患者で完全に禁酒ができる例や、ウイルス性肝硬変でウイルスが消失する例のように、肝臓を傷害する原因を排除できる場合には、長期間にわたって安定した

NOTE

特発性細菌性腹膜炎 (SBP)

非代償性の肝硬変患者で、誘因なく発熱がみられる場合に疑う。腹水のpHが低下して酸性に近づくので、腹水中の好中球が増加することが診断基準である(白血球が500mm³以上)。腹水の量にかかわらず発症する。

網内系機能低下のある肝硬変患者が腸管の常在菌で敗血症を起こすこと、と理解してもよいであろう。

腎機能が障害されるより前に、抗生物質による治療が必要である。

経過を示すこともある。

肝硬変の重症度

肝硬変の最終的な死因となるのは、肝細胞癌、肝機能低下の進行（肝不全への移行）、消化管出血（静脈瘤の破裂等）などであり、これらに注意する必要がある。

食道静脈瘤や肝細胞癌などの重要な合併症に対する治療前評価を目的として、いくつかの重症度分類が考案されている。肝硬変の代表的な病期分類であるチャイルド分類は、代償性か非代償性かを判断するのに適している（[図 p.153](#)）。

原発性肝癌取扱規約の臨床病期は、日常的な検査を用いて客観的に判定でき、代償性肝硬変を耐術能のよい臨床病期Ⅰと、やや不良の臨床病期Ⅱに分けて評価できる点で、すぐれている（[表 1](#)）。

表 1 肝硬変の評価に有用な肝癌の臨床病期分類

項目	臨床病期		
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
腹水	なし	治療効果がある	治療効果が少ない
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 以上
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 以上	3.0 ~ 3.5	3.0 未満
ICG R15 (%)	15 未満	15 ~ 40	40 以上
プロトロンビン活性値 (%)	80 以上	50 ~ 80	50 未満

●肝細胞癌患者の臨床病期は臨床所見、血液生化学所見により3期に分類する。各項目別にその患者の状態を判定し、2項目以上が該当したところが病期にあたる。
(原発性肝癌取扱規約より)

肝硬変の進展と合併症

1. 肝機能低下の進行

肝硬変は慢性肝障害の結果として生じる病態なので、原因であるウイルスの感染状態や飲酒などが続いていると、肝細胞の破壊と再生が継続する。そして肝硬変はさらに進行し、肝機能低下が進んで肝不全に移行する。

具体的な症状としては、腹水が難治性になり、肝性脳症を頻回に発症するようになり、黄疸が進行する。

2. 消化管出血

肝硬変患者では、食道静脈瘤の破裂などの消化管出血が起こりやすい。単に出血多量のみならず、出血によるショック後の肝機能低下、腎不全、誤嚥性肺炎なども死因となりうる。

3. 肝細胞癌

最近の治療の進歩により、肝性脳症、腹水、消化管出血などのコントロールがある程度可能となり、現在の肝硬変患者の死因の第1位は肝細胞癌である。

肝細胞癌の診断や治療も進歩し、診断後の生存期間は延びてきたが、発生の予防や進行例に対する治療などでは、まだ改善の余地が残されている。

原因疾患による経過の違い

原因疾患が異なっても、肝硬変の基本的病態は同じである。経過は若干異なるので、傾向としてはおおよそ次のようになる。

1. ウイルス性肝炎を原因とする場合

肝硬変の原因となるウイルスは、B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスの2つがあげられ、A型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス

スは慢性化しないので、肝硬変にはならない。

C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎では、加齢とともに次第に肝硬変へ進行し、それとともに肝細胞癌を合併する頻度が高くなる。C型肝炎肝硬変になると、肝細胞癌になる頻度は年率約7%（10年経つと70%の人が肝細胞癌になる計算）と高頻度である。

B型肝炎ウイルスによる肝硬変では、C型に比べて個人差が大きい。長期間比較的安定した経過をとる人がいる一方で、若年で肝細胞癌を合併したり、急な転帰をたどり肝不全に陥る人がいる。また、安定した経過の患者でも、たまたま他の疾患のために投与されたステロイド、免疫抑制薬、抗癌剤などによって急性増悪を起こすことがあるので注意が必要である。

2. アルコールを原因とする場合

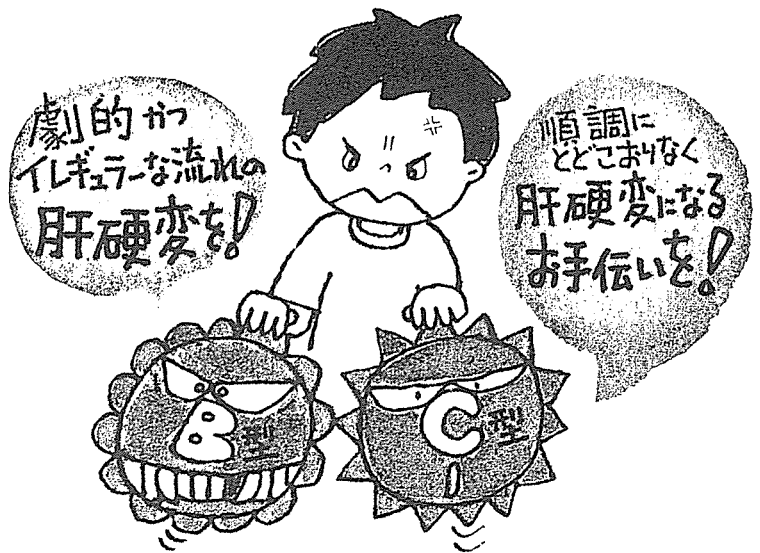
アルコール性肝硬変では、連続飲酒発作（酒を1日中飲み続けてしまうこと）による黄疸、消化管出血などのエピソードを繰り返しながら、徐々に肝不全が進行する。腎不全も合併しやすい。ただし肝細胞癌の発生は比較的少ない。

内科的治療も必要だが、最終的な予後は禁酒できるかどうかにかかっており、禁酒に向けて、気長な精神的アプローチが必要である。

3. その他の原因とする場合

肝硬変をきたすその他の原因としては、まず自己免疫性肝炎（AIH）や原発性胆汁性肝硬変（PBC）の自己免疫性肝疾患があげられる（[☐ p.42](#)）。詳細は他項に譲るが、非代償期に進行した例では、最近では生体肝移植の適応となる。

また、これまで原因不明の肝硬変と診断されていたなかに、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が原因であるものが存在すること



が最近わかってきた。こちらも詳細は他項に譲るが、食事の欧米化なども原因と考えられ、今後症例数は増加していく可能性がある。

肝硬変の症状

代償期の肝硬変では、長期間にわたってほとんど症状がない。腹部のもたれ感や倦怠感といった非特異的な症状を訴えることもあるが、疾患に気づかないまま通常の社会生活を送っていることも多い。

非代償期の肝硬変の症状が、典型的な肝硬変の症状である。具体的には黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症、食道胃静脈瘤、発熱などである。これらの症状について、さらに詳しく説明する。

胆汁うっ滞（黄疸）

黄疸は、ビリルビンという物質が過剰に蓄積された状態である（[☐ p.29](#)）。老廃赤血球



に含まれるヘモグロビンは、肝臓で処理を受けて直接ビリルビンとなり、胆汁中に分泌される。胆汁は胆管を経て十二指腸に排出される。この排泄過程のどこかが障害されると、血中ビリルビン濃度が上昇して黄疸が生じる。

肝硬変では、肝細胞機能の低下によるビリルビンの胆汁への排泄障害が起こる。また、長期間にわたる胆汁うっ滞は、それ自体が肝硬変の原因となる (■ p.59)。

「肝内胆汁うっ滞」という言葉を医師が使うときは、トランスアミナーゼの上昇が軽度なわりに黄疸が強かったり、ALPなどの胆道系酵素が高い状態を指すことが多い。急性肝炎回復期、原発性胆汁性肝硬変、薬剤性肝障害などでよくみられる。

「肝外胆汁うっ滞」というのは閉塞性黄疸のことである。

腹水、浮腫

体内の水分は、血管内(血液)と血管外(細胞間質液、リンパ液など)に分かれて存在し、その比率はいろいろなくみにより、一定範囲内に保たれている。この比率が保てなくなって起こるのが、腹水や浮腫である。

NOTE

肝細胞癌の破裂による腹水

急に腹水がたまってくるときは、肝細胞癌が破裂したことも考えられる。ふつうはいつ発症したかがはっきりわかり、腹痛、血圧低下を伴う緊急事態である。

まれに数日の経過で発症時期がはっきりしないことがある。その場合は試験穿刺を行なうと、濃い血性の腹水が得られることにより、肝細胞癌の破裂が証明される。

1. 腹水の原因

肝硬変で腹水がたまる原因は、治療の観点から大きく2つに分けて考える。

- 血漿浸透圧の低下：肝臓のタンパク合成能が低下することによって、血中アルブミン濃度が低下し、血漿浸透圧が低下する。つまり血漿浸透圧を維持しようとして、血管内に水分を保持できなくなり、血管外への水分の滲出が増える。
- 門脈圧亢進症：門脈圧や肝表面のリンパ流の圧が高くなっているため、リンパ液がリンパ管外に漏出する。

2. 腹水の治療

腹水の治療は、肝硬変そのものの治療ではなく、1つの対症療法である (■ p.156)。

治療には以下のような方法がある。

- 利尿薬投与や塩分制限など：体全体の水分、つまり血管内水分と血管外水分の両方を減少させる。
- アルブミン投与など：血漿浸透圧を上げ、血管外水分を血管内に移行させる。
- βブロッカー投与：門脈圧を下げ、リンパの漏出を防ぐ。

ただし過度の腹水治療は、相対的に血管内成分の濃度を上げることにつながるため、肝性脳症、消化管出血、腎不全の誘因となり、注意して行なわないと、かえって予後を悪化させることがある。

肝性脳症

肝性脳症とは、肝機能の低下に伴い、アンモニアを代表とされる中毒物質の血中濃度が上昇することで起こる代謝性意識障害で、脳自体に明らかな器質的変化があるものではない。肝機能が回復したり、誘因が除かれれば、意識は元に戻ることが多い。

1. 肝性脳症の誘因

原因となる中毒物質の産生増加、血中濃度増加、中枢神経への移行性の増大が、肝性脳症の誘因となる。

- 産生増加：タンパク質の過剰摂取、消化管出血、便秘。
- 血中濃度増加：感染、発熱、下痢、利尿薬、腹水穿刺などによる脱水。
- 中枢神経への移行性増大：低カリウム血症、アルカローシス、鎮静薬などによる中枢神経の抑制も誘因となりうる。

2. 肝性脳症の重症度

軽度のときは、忘れっぽいなどはっきりしない症状のみである。

中等度になると、特有の羽ばたき振戦がみられる (■ p.151)、自分のいる場所がわからない、服の着方がわからない、トイレ以外のところで排尿してしまう、などといった異常行動が目立つようになる。さらに高度になると、昏睡となり、時に死に至る。

3. 肝性脳症の原因

窒素の含まれるタンパク質やアミノ酸は、代謝されるとアンモニアなどの有毒物質となる。これらの有毒物質は肝臓で最終的に処理されるが、肝硬変では処理速度が低下しており、体内に過剰となった有毒物質が中枢神経の障害を引き起こす。

4. 患者への説明

初めて脳症を発症した場合、患者より先に家族の動揺が大きい。回復しうる脳症でも、昏睡や異常行動を目の当たりにすると、大変な重症と感じて悲観的になる場合が多い。

慎重に治療や鑑別診断を進めながら、回復する症状であることを説明する必要がある。

肝性脳症から回復した本人にも配慮がある。意識が回復した後で自分の異常行動を知らされるのは、大変な精神的ショックである。病状を理解してもらい、再発防止のための治療に協力してもらえようように説明していく。

5. 重症な場合

昏睡度が深い場合は、脳血管障害との鑑別が難しい。異常行動を示す場合は、病的酩酊、アルコール離脱症状との区別が必要である。

特に初めて発症した場合や、既往歴が不明で昏睡により初診となるような場合は、すぐに肝性脳症と確定診断するのが難しいことがある。



ある。

黄疸が進行しつつある状態で起こった脳症や、肝細胞癌末期での脳症は、肝不全の進行を示し予後不良である

6. 肝性脳症の鑑別

患者が昏睡などの神経症状を呈したとき、背景に肝硬変があり、肝不全の進行や誘因があれば、肝性脳症の可能性は高い。しかし、肝性脳症はあらゆる神経症状を呈し、特異的な検査所見ではないので、除外診断が必要である。

肝性脳症と鑑別が必要なものは、脳血管障害、脳炎、低血糖、薬物中毒、てんかん、病的酩酊、アルコール離脱症状、アルコール性中枢神経障害などである。まれに先天性代謝異常による慢性肝性脳症が、精神発達遅滞やてんかんとされていることがある。



本人からの問診は困難だが、同行者がいれば、既往歴、ふだんの薬剤やアルコール摂取、発症時の状況について聴取する。

肝性脳症を示唆する所見は、肝性口臭、羽ばたき振戦、血液検査データ（慢性肝障害、アンモニア高値）、脳波（三相波）などである。血中アンモニア濃度法は測定法によって異なるので、各施設の基準値を参照されたい。ただし、アンモニア濃度と脳症の重症度は必ずしも比例しないので、注意が必要である。

肝性脳症と確実に診断できない場合は、頭部CT検査、髄液検査なども行なうべきである。

アルコール離脱症状（振戦せん妄）は、入院後数日たって起こり、「虫やヘビが見える」といった小動物幻視が特徴的である。

どうしても鑑別がつかない場合は、診断的に治療して経過をみるしかない。

7. 慢性化した場合

一方で、比較的全身状態が安定したまま長年にわたり脳症を繰り返す、慢性化したタイプもある。

このような例では診断は容易であることが多い。しかし、昏睡が深い場合は脳血管障害などとの鑑別を忘れてはならないし、いつもと同じ治療では今ひとつよくなる場合、消化管出血を念頭に置いておかなければならない。

慢性再発性脳症では、門脈-体循環シャント量が大きい例が多く、巨大な胃静脈瘤を合併していることがある。

脳症か慢性の経過をたどる患者では、脳症に対する閾値が高い（言い換えると血中アンモニア濃度が高いわりには昏睡度が軽い）、いつも肝性口臭があり、羽ばたき振戦がみられ、問いに対する返答は遅いが、何とか通常の生活を送っている人がいるのである。

静脈瘤

1. 静脈瘤の好発部位

肝硬変によって門脈圧が亢進すると、門脈系と体循環系が接近している部分に静脈瘤ができやすくなる。

腹部消化管の入り口である胃噴門部と、出口である肛門が静脈瘤の好発部位である。そのほか、十二指腸、臍部、腹壁の手術創、人工肛門部、脾臓周囲に静脈瘤がみられることがある（図2）。

2. 消化管出血の原因としての静脈瘤

静脈瘤は出血がないかぎり無症状であるので、肝硬変が疑われる場合には内視鏡検査を行ない、静脈瘤の有無を確認することが大切である。

肝硬変患者の吐・下血がすべて静脈瘤破裂とはかぎらず、消化性潰瘍からの出血も多い。したがって肝硬変患者が吐・下血した場合には、原則的に内視鏡検査を行ない、出血源を確認して対処する。

肝硬変の身体所見

肝硬変患者には、以下のような身体所見がみられる（図3）。

腹部所見

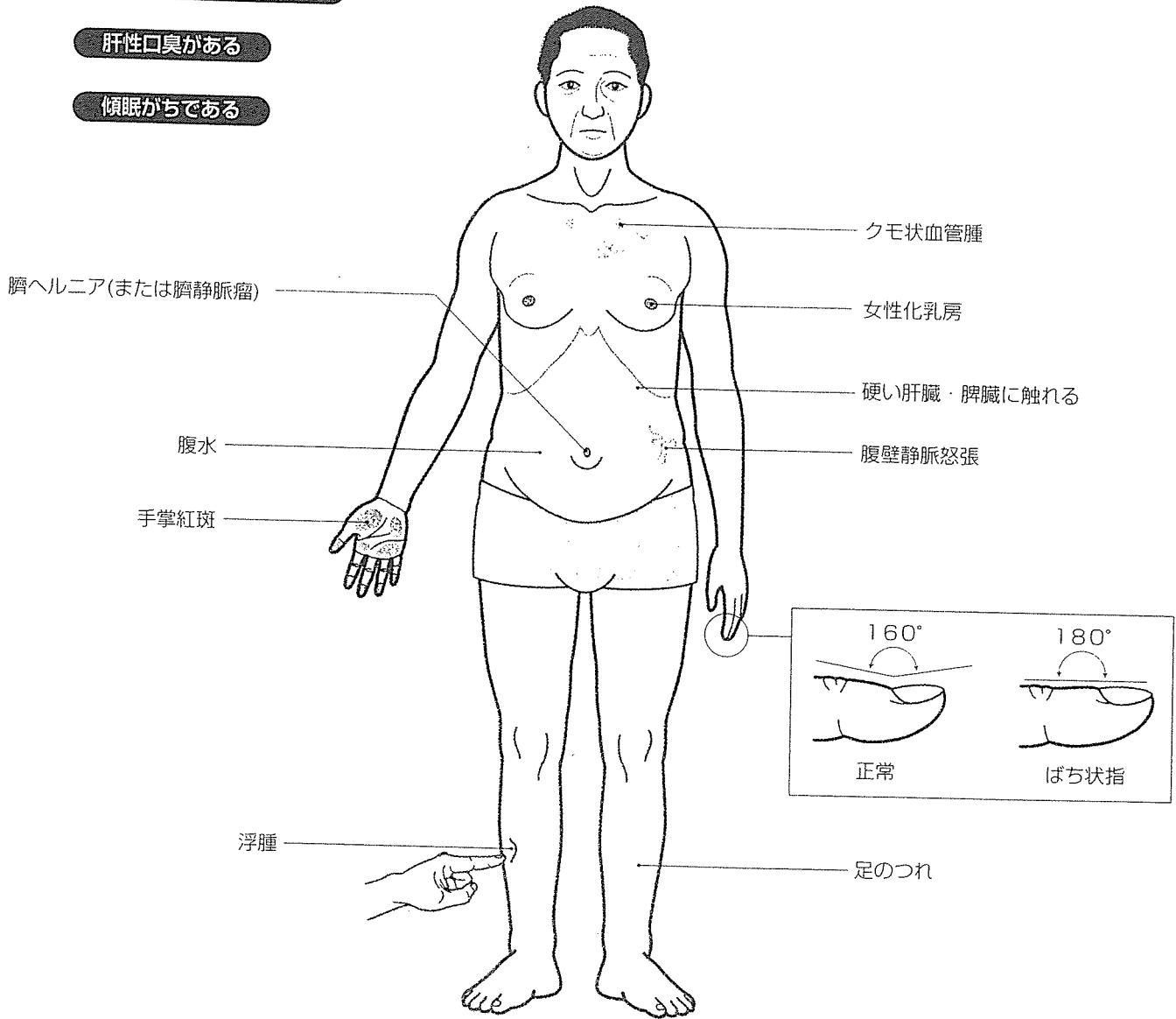
1. 腹部の膨隆

腹水が貯留している患者は、腹部が膨隆する。高度な例では、妊娠線条と同様の皮膚線条をみとめる。腹水や浮腫が高度の場合は、男性では陰囊水腫がみられることがある。

眼球結膜・皮膚に黄疸がみられる

肝性口臭がある

傾眠がちである



●筋肉はやせていることが多い

図3 非代償性肝硬変患者の身体所見

2. 腹壁静脈怒張, 静脈瘤

側副血行路の1つである腹壁静脈怒張がみられることがある。

また、難治性腹水の肝硬変患者では臍ヘルニアがみられることが多い。嵌頓を起こすことがあり、還納できない場合は手術が必要で

ある。臍部に静脈瘤ができていることもある。

手術創や人工肛門がある患者では、その部位に静脈瘤を形成していることがある。

■浮腫

1. 下肢の浮腫

下肢の浮腫は一般に、肝機能の低下による低アルブミン血症や、血流の変化による静脈還流障害の現れである。ただし下半身だけの高度な浮腫は、肝細胞癌による下大静脈の圧排のことがあり、その場合は予後不良である。

2. 腹水との関係

腹水がある患者で浮腫を伴う例は、間質の水分が増加しており、利尿薬に反応しやすい。

一方、腹水はあるが浮腫のない患者は、血管内はすでに脱水傾向になっていることが多く、強力利尿薬を用いたりすると、腎不全に陥る危険が高い。

■手足のひきつれ

俗に「こむら返り」といわれる筋肉のひきつれがみられることがある。これはカリウムの低下、カルシウムの低下、タウリンの減少

などが原因といわれる。

■クモ状血管腫

中心がやや盛り上がり、そこから放射状にクモが足を広げたような血管による模様を呼ぶ。

ほとんど上半身のみにもみられ、顔面、頸部、前胸部に好発する。動脈性で拍動し、血圧低下時は不明瞭になる。門脈圧亢進を反映する症状といわれ、典型的なものは肝硬変を強く示唆する所見である。アルコール性肝硬変で特に目立つ。

■手掌紅斑

手のひらにみられる発赤である。特に親指と小指の付け根が赤くなる。肝硬変との関連性は、クモ状血管腫に比べると必ずしも強くない。飲酒家では肝硬変でなくてもよくみられる。

■ばち状指

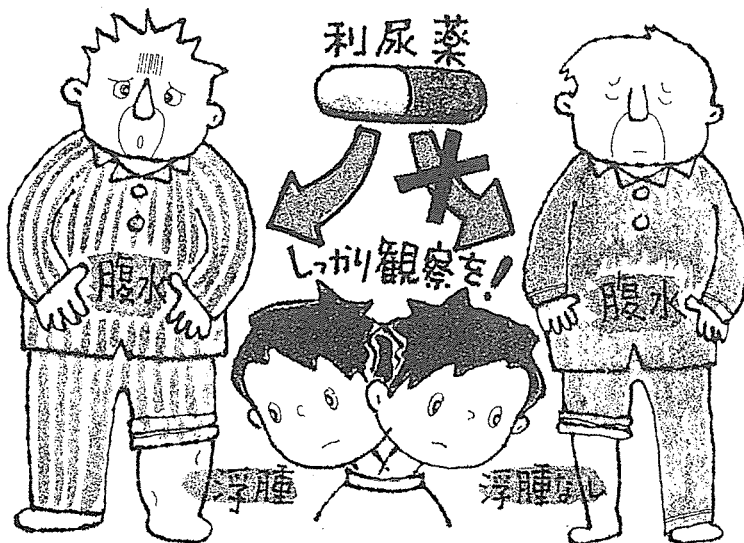
指の末節が丸く肥大し、爪の根本の角度が180°以上になる。慢性肺疾患でみられることが有名だが、肝疾患でもみられる。

■女性化乳房

肝硬変の男性で、両側もしくは片側の乳房が腫大し、しばしば張った感じや痛みを訴える。下着でこすれるのが苦になるという訴えもある。

原因は、男性でも少量産生される女性ホルモンが肝機能低下によって分解されなくなり、血中の濃度が上がるためと考えられている。

肝硬変自体によって起こる症状であるが、



利尿薬であるスピロラクトン（アルダクトン[®]）の内服により増悪することが多い。

■ 羽ばたき振戦

両腕を伸ばし手首を背屈させてしばらく保持させると、手首から先が規則的に羽ばたくような振戦（ふるえ）がみられる。肝性脳症に特徴的である。

肝硬変にまつわる その他の症状

■ 循環系の変化

一般に、肝硬変患者では全身の動静脈シャントがあり、血管抵抗が減っている。

心拍出量は増えており、血液の循環速度が速い状態にある。しかし、心拍出量の多いわりに腎血流などの必要な血流は少ない。

肝不全状態の患者は一般的に、頻拍で血圧は低めになる。

■ 肝硬変に伴って起こる呼吸苦

肝硬変患者の呼吸苦には、以下のようないくつかの原因が考えられる。呼吸苦の訴え、喘鳴、発熱、急激な体重の増加などに注意する。

- 大量の腹水：呼吸運動が制限される。仰臥位で呼吸苦が強くなる。
- 胸水の貯留：特に右側に多い。胸水貯留の機序は、腹水の場合と同じと考えられている（[■](#) p.146）。患者は胸水のたまった側を下にした側臥位を好む。

• 低肺機能の合併：肝硬変患者では、肺に器質疾患のない低酸素血症がみられることがある。肝移植で改善した報告もあり、肝肺症候群と呼ばれる場合がある。肺内の動静脈シャントが増加した状態と考えられており、著明なばち状指をみとめたり、チアノーゼがみられることも多い。

• 感染症：網内系機能低下のため、敗血症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）が起りやすい。

• 薬剤：治療で使用される小柴胡湯による間質性肺炎が有名である。

• 低アルブミン血症：肺水腫が起りやすい。

■ 肝腎症候群

高度の肝硬変患者は、特有の腎不全に陥りやすい。これを肝腎症候群と呼ぶ。

腎臓の組織には異常がなく、肝移植で改善した報告もあることから、肝硬変に関連した機能的変化が原因と考えられる。腹水、肝性脳症、低タンパク血症を伴う末期の肝硬変に合併することが多く、予後はきわめて不良である。

脱水、大量の腹水穿刺、消化管出血、感染、薬剤使用などを誘因として起こることが多い。肝不全の進行に伴い防ぎえないものもあるが、以下の場合には特に注意が必要である。

- 過度の腹水除去や利尿：水分の絶対量が減少することによる脱水。
- 下痢、発熱、嘔吐などがある場合：輸液を考慮する。
- 肝動脈塞栓術後（TACE / TAE、[■](#) p.194）：食欲低下による脱水、造影剤や鎮痛解熱薬（NSAIDs）、抗生物質などが腎不全の誘因となりうる。

2

肝硬変の診断と治療

肝硬変の病態には、慢性肝炎と同じもの、つまり「肝炎による肝細胞の破壊」と、「肝硬変特有の病態」がある。この2つが揃うことで、肝硬変を理解することができる。

肝炎の進展した状態としての肝硬変

まず肝炎の病態であるが、肝硬変は肝炎の進展した状態にあるだけで、肝炎は継続しているのである。したがって、肝機能検査のうちASTやALTといった肝細胞障害の数字

は、上昇することが多い。

しかし、肝硬変では、残っている肝細胞数も肝細胞の“生き”も悪くなっており、酵素量も減少する。もともと肝臓には多くのAST・ALTが存在するが、ASTのほうが圧倒的に多く存在するため、肝硬変になると、AST優位の検査成績を示すことが多い。

肝炎の結果、炎症反応もまた、肝硬変では上昇する。特に生体内の反応が亢進し、免疫グロブリン・ヒアルロン酸・ZTT・TTTなどは慢性肝炎期より上昇している。

肝硬変特有の病態の診断

肝硬変特有の病態には、肝臓でのタンパク質合成能低下を表すものと、肝循環の異常を表すものがある。


■タンパク質合成能低下

タンパク質のなかでも、肝臓だけで合成されるタンパク質は肝硬変の指標として有用である。アルブミンは生体内に最も多く存在するものの1つであるが、肝臓のみで合成されるため、この低下は肝硬変の診断には有用である。

しかし、栄養状態が不良になっても低下するため、それ以外の指標が必要になる。その



1つが、凝固時間（凝固因子）である。

血液凝固因子のうち、II・VII・IX・X因子は肝臓特異的に生産される。肝硬変になると、これらの凝固因子が減少する（ p.62）。その結果として、プロトロンビン時間は延長する。

肝臓には胆汁を産生する機能があり、肝硬変ではその機能が低下するため、血清のビリルビン値が上昇する。ビリルビンは、肝硬変でも末期にならないと上昇しない。

これらの指標は、1つのデータだけでは肝硬変の診断と肝硬変の程度の指標にならないため、組み合わせて用いられる。この組み合わせは、古くからチャイルド分類（もしくはチャイルド-プー分類）といわれ、肝硬変進行度の診断には欠かせないものである（表1）。

■肝循環の異常

肝硬変の病態診断の特徴に、肝循環の異常がある。

これは肝臓が「硬く」なるために、静脈系の1つである門脈循環が障害され、多数の門

脈-体循環シャント（短絡）を生じることである。最近はこのことを shuntopathy（短絡病）と呼んでいる。

1. 静脈瘤

シャント、つまり短絡は、門脈と体循環のどこでも起きうるが、最も高頻度なのは食道静脈瘤である。こうした消化管静脈瘤の診断には、消化器内視鏡が格段の威力を発揮する。

食道静脈瘤の程度は、そこからの出血に大いに関与しており、食道静脈瘤の内視鏡診断基準は、日本から世界にみとめられたきわめてまれな成功例といえる（表2）。

F₂あるいはRC₁以上の高度食道静脈瘤は、出血をきたすことが多く、予防的な治療を行なうのが日本では一般的である。

胃静脈瘤は食道よりも発生頻度が少ないものの、大きい（F₃）ものは出血をきたしやすく、これも日本では予防的治療の適応である。

シャントは、それ以外にも多くの場所で発生する。

最近、これらのシャントを、簡単に診断することができるようになった。これが図1、

表1 チャイルド-プー分類 (Child - Pugh score)

各点数を合計して Grade を判定する。

項目	1	2	3
脳症	なし	軽度	高度
腹水	なし	軽度	高度
総ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0以上3.0未満	≥3.0
アルブミン (g/dL)	≥3.5	2.8以上3.5未満	<2.8
プロトロンビン時間 (秒, 延長時間)	<4.0	4.0以上6.0未満	≥6.0
(%)	≥70	40以上70未満	<40
原発性胆汁性肝硬変 (PBC) では ビリルビン (mg/dL)	<4.0	4.0以上10未満	≥10

得点: Grade A: 5~6, Grade B: 7~9, Grade C: 10~15



表2 食道静脈瘤 (esophageal varices: EV) の内視鏡診断基準

A. 記載項目	<p>1. 占居部位 location (L)</p> <p> L_s: 上部食道にまでみとめられる静脈瘤</p> <p> L_m: 中部食道にまで及ぶ静脈瘤</p> <p> L_i: 下部食道のみに限局した静脈瘤</p> <p>2. 形態 form (F)</p> <p> F₀: 治療後に静脈瘤がみとめられなくなったもの</p> <p> F₁: 直線的な比較的細い静脈瘤</p> <p> F₂: 連珠状の中等度の静脈瘤</p> <p> F₃: 結節状あるいは腫瘤状の太い静脈瘤</p> <p> (注): 治療後の経過中に red vein, blue vein をみとめても静脈瘤の形態を成していないものは F₀ とする。</p> <p>3. 色調 color (C)</p> <p> C_w: 白色静脈瘤</p> <p> C_b: 青色静脈瘤</p> <p> (注) 1: 静脈瘤内圧が高まって緊満した場合には, 青色静脈瘤が紫色・赤紫色になることがあり, そのときは violet (v) を付記して C_{bv} と記載してもよい。</p> <p> 2: 血栓化された静脈瘤は C_w-Th, C_b-Th と付記する。</p> <p>4. 発赤所見 red color sign (RC)</p> <p> 発赤所見には, ミミズ腫れ red wale marking (RWM), チェリーレッドスポット cherry red spot (CRS), 血マメ hematocystic spot (HCS) の3つがある。</p> <p> RC₀: 発赤所見をまったくみとめないもの</p> <p> RC₁: 限局性に少数みとめるもの</p> <p> RC₂: RC₁ と RC₃ の間</p> <p> RC₃: 全周性に多数みとめるもの</p> <p> (注) 1: telangiectasia がある場合は Te を付記する。</p> <p> 2: RC 所見の内容 RWM, CRS, HCS は, RC の後に () を付けて付記する。</p> <p> 3: F₀ であっても発赤所見がみとめられるものは, RC₁₋₃ で表現する。</p> <p>5. 出血所見 bleeding sign</p> <p> 出血中の所見</p> <p> 湧出性出血 gushing bleeding: 破裂部が大きく湧き出るような出血</p> <p> 噴出性出血 spurting bleeding: 破裂部が小さく jet 様の出血</p> <p> 滲出性 (にじみ出る) 出血 oozing bleeding</p> <p> 止血後の間もない時期の所見</p> <p> 赤色栓 red plug</p> <p> 白色栓 white plug</p>
---------	--