

## 第5章 病態栄養と栄養療法

れた状態である。肝細胞機能障害と門脈圧亢進症状による多彩な病態を示す。

成因はHCV感染によるものが約70%、HBV感染によるものが約15%、アルコール性10%、その他(自己免疫性、代謝性など)数%である。

臨床的には、代償性肝硬変と非代償性肝硬変に分類され、これらの臨床病期は相互に移行しうるものである。代償期には肝機能は比較的良好に保たれており多くは無症状であるが、非代償期になると黄疸、腹水、浮腫、出血傾向、消化管出血(食道・胃静脈瘤からの破裂、門脈圧亢進性胃症による出血、胃・十二指腸潰瘍からの出血など)、肝性脳症などが出現する。

身体所見として、典型例では黄疸のほか、クモ状血管腫、手掌紅斑、女性化乳房、腹壁静脈怒張などがみられる。

## A. 診断(基準)

血液生化学検査、画像検査より診断が可能であるが、一部の例では肝組織検査が必要となる。典型例では、末梢血液像では汎血球減少症、特に血小板の低下、肝機能では膠質反応およびγグロブリンの増加、血清アルブミン、コレステロールの低下、血清トランスアミナーゼの軽度異常(AST>ALT)、血清ビリルビンの増加などを示す。

肝細胞機能の程度(重症度の判定)が重要であり、Child-Pugh分類による重症度の判定(表3)が広く用いられている。治療法の選択あるいはその効果予測、予後判定などにきわめて重要である。

食道・胃静脈瘤をはじめとする門脈大循環短絡の有無を内視鏡検査、画像検査で確認する。

肝がんの合併をみることが多いので、定期的に腫瘍マーカー(α-フェトプロテイン、PIVKA-II)、画像検査を行い、早期の肝がん発見に努める。

表3 肝硬変の重症度分類 (Child-Pugh分類)

\*: 原書では時間延長(秒)で表示されているが、わが国の実態に合わせて活性値で表示  
総合評価はグレードA 5~6点、グレードB 7~9点、グレードC 10~15点として判定

評点	A(1点)	B(2点)	C(3点)
血清ビリルビン(mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン(g/dL)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
腹水	なし	少量	中等量
プロトロンビン時間(%) * 管腫度	80%以上 なし	50~80% 軽度(I~II)	50%以下 重症(III~IV)

## B. 治療(基準)

代償期にある例では胃粘膜保護薬、肝底薬などの薬物投与を行うが、日常生活で特に制限を設けたりする必要はない。適度の有酸素運動も骨格筋の筋肉量の維持のためには大切である。

非代償期にある例では、症状および徴候に応じて適切な治療を行う必要がある。黄疸や腹水、食道・胃静脈瘤からの出血、肝性脳症などを認める場合は、原則として入院加療が必要である。

## 1) 黄疸

黄疸の出現に肝不全因子が強く関与しているか、あるいは胆汁うっ滞因子が強く関与しているかをみきわめる必要がある。

薬物療法として、グルカゴン・インスリン療法が効果を示す場合がある。高度の黄疸例では血漿交換、ビリルビン吸着療法などを行うこともあるが、肝不全因子が強い例では一過性の効果に終わることが多い。

## 2) 腹水・浮腫

食塩制限(1日7g以下、症例によっては2~5g)と安静が基本である。低ナトリウム血症を伴う例では同時に水分制限(1日1,000mL以下)を行う。

利尿薬(抗アルドステロン薬、ループ系利尿薬)を投与する。

低アルブミン血症(2.5g/dL以下)を伴う例ではアルブミンの輸注を行う。

難治性腹水例では腹水濃縮再静注、腹膜頸静脈シャント、TIPS(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)などを行う。

## 3) 肝性脳症

約70%の症例に何らかの誘因(消化管出血、便秘などの便通異常、電解質異常、感染症など)を認めるため、誘因が明らかな例では最初にそ

の対策を行うのが基本である。

- 腸管内で発生するアンモニアなどの中毒性物質の産生吸収を抑制するため、合成二糖類(ラクツロース、ラクチトール)の投与(経口、ときに浣腸)を行う。
- アミノ酸インバランス(分岐鎖アミノ酸の減少、芳香族アミノ酸の増加)の是正のため、特殊組成アミノ酸溶液(アミノレバニン<sup>®</sup>、モリヘパミン<sup>®</sup>)の点滴静注を行う。昏睡度Ⅱ度以下で経口摂取が可能な例では、肝不全用経腸栄養剤(アミノレバニン EN<sup>®</sup>、ヘパニ ED<sup>®</sup>)を低たんぱく質食とともに投与する。

#### 4) 消化管出血

- 吐血・下血時には緊急内視鏡検査を施行して、出血源を確認する。食道・胃静脈瘤からの出血の場合には同時に硬化療法あるいは結紮術を行う。なお、内視鏡所見より出血の危険性が高い場合(F3の静脈瘤、red color sign 陽性)には予防的にも行われている。
- 門脈圧亢進性胃症、消化性潰瘍からの出血もしばしばみられることを念頭に置く。

表4 肝硬変の栄養管理の留意点

- 肝病態：代償性か非代償性か？  
黄疸、浮腫、腹水、肝性脳症、消化管出血
- 重症度の把握：Child-Pugh 分類
- 門脈大循環短絡(シャント)の有無
- たんぱく質不耐症は存在するか？
- 糖尿病合併の有無

表5 肝硬変患者の栄養基準

1. エネルギー必要量  
食事摂取基準\*を目安にする  
耐糖能異常のある場合：25~30kcal/kg(標準体重)/日
2. たんぱく質必要量  
たんぱく質不耐症がない場合\*\*：1.0~1.5g/kg/日  
たんぱく質不耐症がある場合：低たんぱく質食(0.6~0.7g/kg/日)+肝不全用経腸栄養剤
3. 脂質必要量  
エネルギー比 20~25%
4. 食塩  
腹水・浮腫(既往歴も含む)がある場合：5~7g/日
5. 分割食(4~6回/日)あるいは夜食(約200kcal相当\*\*\*)  
\*：日本人の食事摂取基準(2005年版)  
\*\*：血清アルブミン値3.5g/dL以下、Fischer比1.8以下、BTR3.0以下の場合にはBCAA顆粒製剤を投与することがある。  
\*\*\*：肥満例では、夜食を給与する場合には、1日の食事総量を変化させないか減量する必要がある。また、やせ例では、夜食も含めて1日の食事総量の増加を検討する。夜食などはバランス食であることが望ましい。

(渡辺明治, 他: 栄養 30: 181-196, 2003)

#### 5) 低栄養状態

- 栄養管理の留意点を表4に示す。栄養療法は表5に示すガイドラインによって行うが、最近、分割食あるいは夜食(late evening snack; LES)の有用性が報告されてきている(図3)。
- 肝性脳症の有無(既往も含む)や低アルブミン血症の有無などを参照にして、食事療法、肝不全用経腸栄養剤あるいは分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acid; BCAA)顆粒製剤の併用などを考慮する。
- LESは、間接カロリーメーターによる早朝空腹時の各栄養素の燃焼比率を是正しQOLの改善や血清アルブミン値の改善をもたらすことが期待されている。

#### C. 栄養の病態

- 栄養代謝異常ではたんぱく質・エネルギー栄養不良(protein energy malnutrition; PEM)が特徴的であり、非代償性肝硬変例ほど異常の頻度が高い(図4)。PEMは図5に示す病態形成に關与する。  
特徴的なアミノ酸インバランス、すなわちBCAAであるバリン、ロイシン、イソロイシンの絶対的あるいは相対的減少と芳香族アミノ酸(aromatic amino acid; AAA)であるフェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)の増加によるFischer比(BCAA/AAA比)あるいはBTR(BCAA/Tyr比)の低下、メチオニン(Met)の増加がみられる。AAAやMetは肝臓で代謝されるアミノ酸であるため、肝障害が高度にな

第5章 病態栄養と栄養療法

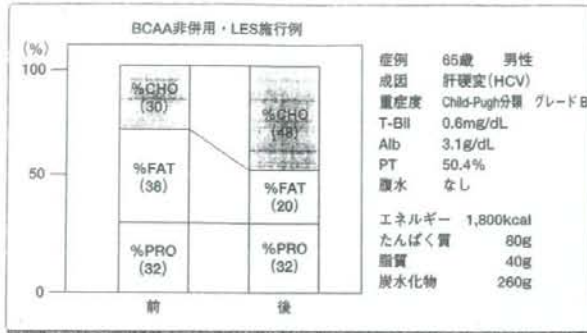


図3 LESによる栄養素燃焼比率の変化  
 T-Bil: 総ビリルビン, Alb: アルブミン, %CHO: 炭水化物, %FAT: 脂質, %PRO: たんぱく質

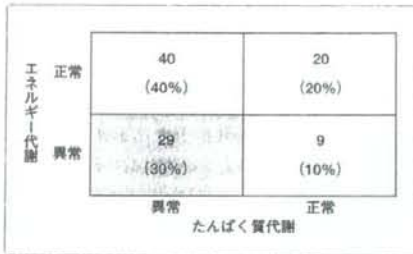


図4 肝硬変におけるたんぱく質・エネルギー代謝異常の頻度

(Tajika M, et al: Energy metabolism determines the survival of patients with liver cirrhosis. *m Progress in Hepatology* 4, ed by Yamanka M, Zeniya M, Toda G, et al. New Jersey, 115, 1998)

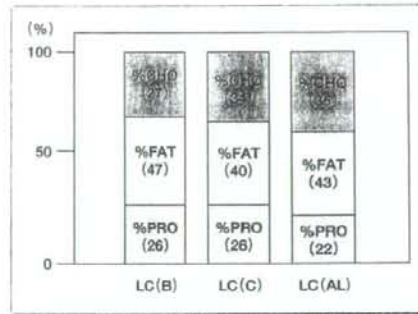


図6 肝硬変の成因別の燃焼比率の検討  
 LC(B): 肝硬変(B型), LC(C): 肝硬変(C型), LC(AL): 肝硬変(アルコール性) (岩手医科大学第一内科)

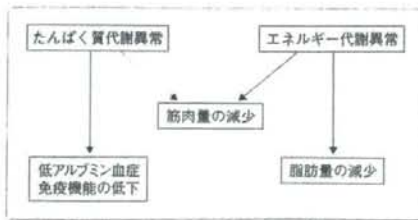


図5 たんぱく質・エネルギー代謝異常による病態形成

ると血中で増加する。一方、BCAAは筋肉、脂肪組織などの末梢組織で代謝されるアミノ酸であるが、エネルギー源としてあるいはアンモニア処理のため利用が亢進し血中で低下する。たんぱく質不耐症(摂取たんぱく質量を増加させると血中アンモニア濃度が増加し容易に肝性

脳症をきたす)を呈する例が存在する。

D. 栄養評価

身体計測、血液生化学検査を行うが、浮腫あるいは腹水を認める例、肝細胞機能が高度に低下している例などでは正しく評価できないことがある。

Fischer比の低下(1.8以下)、またはBTRの低下(3.0以下)を認める例では積極的な栄養療法が必要である。

間接カロリメーターにより非たんぱく質呼吸商(npRQ)、各栄養素の燃焼比率を測定する。肝硬変では重症度が増すに従ってnpRQは低下し、脂質の燃焼比率の増加と炭水化物の燃焼比率の低下が観察されるが、成因の違いによる差異は認めない(図6)。



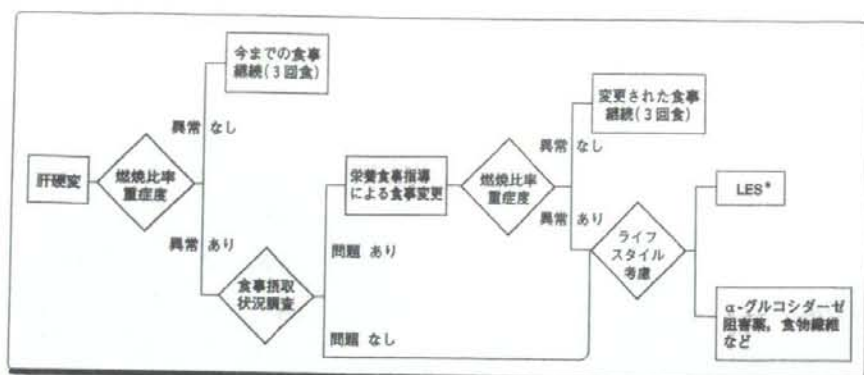


図7 LES(4分割食)適応のフローチャート

\*：早朝に補充する形式も含めて

(岩手医科大学第一内科)

## E. 栄養食事指導

- バランスのとれた栄養食事指導を基本とし、高たんぱく質・高エネルギー食は必ずしも必要でないこと、過度の脂質制限は必要ないことを十分に教育する。
- 個人のライフスタイルと食事調査に基づいて栄養食事指導を行い、必要に応じてLESを導入する(図7)。
- 高アンモニア血症をきたしやすい例(たんぱく質不耐症)、大きな門脈大循環短絡を有する例では特にたんぱく質の摂取が過剰にならないように指導する。  
浮腫あるいは腹水をきたしやすい例では普段からうす味に慣れ、加工食品と汁物を避け、軽い食塩制限を怠らないように指導する。また、外食時にはその内容に注意する。
- 糖尿病合併例では甘みの強い食品(ジュース、果実、果実缶詰、菓子類)を一度にたくさん食べないように指導する(食後の早期にみられる過血糖を防ぐ)。
- 野菜類を十分摂取するように指導し、カリウムや酸化ビタミン( $\beta$ -カロテン、ビタミンC、E)を野菜から摂取することに心がける。  
便通に注意し、食物繊維が多い食事を心がけ、必要に応じて機能性食品で補充する。

以上述べた栄養療法(LESを含めた)は肝硬変患者のQOLの改善に有効である。

## 6 肝がん

- 肝細胞がんと胆管細胞がんに分かれるが、大部分は前者である。
- 慢性肝疾患、特に肝硬変を基盤として発生するが、発がん率は慢性肝疾患の進行度(繊維化の程度)、成因の違いによっても異なる。C型肝硬変からの発がん率は年率約8%である(図1)が、高齢者ほど発がん率は高くなる。  
診断は腫瘍マーカー( $\alpha$ -フェトプロテイン、PIVKA-II)および画像検査(腹部超音波検査、CT検査、腹部血管造影)からおおよそ可能であるが、ときに肝生検を行うこともある。  
治療は手術(肝切除、肝移植)と内科的治療(エタノール局注、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓療法、化学療法、放射線療法など)に分かれるが、治療法の選択は肝障害度(肝予備能)に基づいて決定する。  
栄養病態、栄養評価、栄養食事指導は併存肝病変である慢性肝炎あるいは肝硬変と基本的に同じである。

2008

# 肝硬変の成因別実態

**監修**

恩地森一

**編集**

青柳 豊

西口修平

道堯浩二郎

中外医学社

## 8

## 当科における肝硬変の成因別実態

黒田英克	小野寺美緒	柿坂啓介	館道芳徳	及川隆喜	片岡晃二郎
高橋裕也	葛西幸穂	八角有紀	牛尾 晶	佐原 圭	宮本康弘
	及川寛太	熊谷一郎	渡辺雄輝	宮坂昭生	葛西和博
		遠藤龍人	阿部弘一	滝川康裕	鈴木一幸

## はじめに

肝硬変患者の診療を行う上で、成因診断と臨床像の把握は重要である。今回我々は、1998年から2007年までの当科経験例をもとに、肝硬変の成因別頻度と変遷、各成因別の臨床像、合併症の頻度、発癌率、発癌関連因子について検討したので報告する。

## 対象・方法

対象は、1998年から2007年までに当科に入院し肝硬変と診断した823例である。男性535例、女性288例で、肝硬変診断時の平均年齢は63.5(20-89)歳であった。肝硬変の診断は剖検、腹腔鏡、画像検査により形態的に明らかなもの、および臨床的に食道静脈瘤、腹水、脳症などを有するか血液、凝固、生化学検査で肝硬変と診断できるものとした。

成因をB型(HBsAg陽性またはHBc抗体高力価陽性)、C型(HCV抗体かつHCV-RNA陽性)、B+C型、アルコール(アルコール性肝硬変の診断基準(案)<sup>1)</sup>を満たす例)、原発性胆汁性肝硬変(stage IVのもの)、その他の胆汁うっ滞型(原発性硬化性胆管炎とその他の胆汁うっ滞型肝硬変)、自己免疫性肝炎、代謝性肝硬変(Wilson病、Hemochromatosis)、うっ血性、原因不明に分類した。また、原因不明群のうちエタノール摂取が1日20g以下であり、肝障害をきたす他の既知の原因が明らかでなく、さらに肥満(BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>以上)、メタボリック症候群、糖尿病の合

併など、脂肪肝をきたしうる状態を有する例を非アルコール性脂肪肝炎(NASH)診断基準(案)とし、NASH関連肝硬変と分類した。

成因別頻度と変遷、肝硬変診断時の年齢、性別、BMI(腹水、浮腫の著明な例は除外)、ならびに診断時における肝細胞癌、静脈瘤、糖尿病の合併率について検討した。また、肝硬変診断時肝細胞癌非合併例のうち、追跡調査可能であった252例の各群における累積発癌率を比較し、性別(男性:女性)、年齢(>65歳: $\leq$ 65歳)、多量飲酒歴(有:無)、糖尿病(有:無)、輸血歴(有:無)、肥満(BMI>25: $\leq$ 25)、肝硬変診断時肝機能(Child-Pugh分類A:B+C)を独立変数とし、C型肝硬変における発癌に関与する因子を検討した。

群間比較の統計学的解析として連続データは2標本t検定を、名義尺度データは $\chi^2$ 検定を用い、危険率5%以下を有意とした。各成因の累積肝癌発生率をKaplan-Meier曲線で表し、Log rank検定を用いて比較した。さらに、性別、年齢、多量飲酒歴、糖尿病、輸血歴、肥満、肝硬変診断時肝機能で調整した発癌に致る時間について、Cox比例ハザードモデルによる発癌時間解析を行った。有意水準は両側5%とした。

## 結果

## 1. 肝硬変の成因別頻度(図1)

全対象823例での成因別頻度はB型71例(8.6%)、C型504例(61.2%)、B+C型13例(1.6%)、アルコール性157例(19.1%)、原発性胆汁性肝硬変24例(2.9%)、原発性硬化性胆管炎3例(0.3%)、自己免疫性肝炎10例(1.1%)、

岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓内科

Wilson病1例(0.1%)、うっ血性1例(0.1%)であった。原因不明と診断した39例(4.7%)のうち18例(2.2%)がNASH診断基準に合致した。

## 2. 当科における肝硬変の成因の変遷

1998年に吉田らが報告した当科における肝硬変患者129例の検討<sup>2)</sup>ではB型10.1%、C型55.0%、アルコール性16.3%であったのに対し、今回の集計ではB型が8.6%と減少し、C型が61.2%、アルコール性が19.1%と割合の増加を認めた。

## 3. 成因別背景因子の比較(表1)

成因別の平均年齢はB型57.2歳に対し、C型65.6歳、NASH64.3歳で有意に高かった(P<0.01)。性別ではB型、C型、B+C型、アルコール

性では男性が多く、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、原因不明、NASHでは女性が多かった。ウイルス性における多量飲酒歴の割合はB型9例(13.6%)、C型57例(11.3%)、B+C型2例(15.3%)であった。BMIはB型23.7、C型23.2、アルコール性23.4、NASH27.2でありNASHで有意に高かった(P<0.01)。

## 4. 肝細胞癌、静脈瘤、糖尿病合併率の比較(表2)

肝硬変診断時の肝細胞癌合併率はB型67.6%、C型73.6%、アルコール性24.8%、でありウイルス性に比べアルコール性では低かった(P<0.01)。静脈瘤の合併率はB型36.6%、C型36.9%、アルコール性38.2%、原因不明47.6%、NASH44.4%で群間差を認めなかった。糖尿病の合併率はB型28.2%、C型26.6%、アルコール

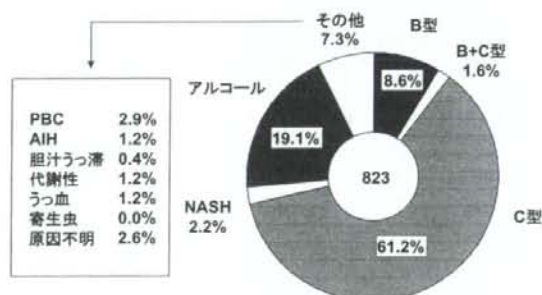


図1 肝硬変の成因別頻度 (1998-2007)

表1 肝硬変の成因別背景因子

成因	症例数 (例)	性別 (男女)	平均年齢 (歳)	輸血歴 (%)	多量飲酒歴 (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
B型	71	55/16	57.2 ± 10.8	18 (25.3%)	9 (13.6%)	23.7 ± 4.8
C型	504	303/201	65.6 ± 10.6	189 (37.5%)	57 (11.3%)	22.6 ± 3.2
B+C型	13	7/6	59.3 ± 14.1	5 (38.4%)	2 (15.3%)	23.2 ± 3.5
アルコール性	157	141/16	60.2 ± 10.4	35 (22.3%)	157 (100.0%)	23.4 ± 4.2
PBC	24	15/9	63.9 ± 10.2	6 (25.0%)	4 (16.6%)	22.2 ± 2.4
AIH	10	1/9	60.2 ± 12.5	2 (20.0%)	1 (10.0%)	23.5 ± 3.5
NASH	18	7/11	64.3 ± 13.8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	27.2 ± 3.8
原因不明	21	12/9	62.4 ± 13.5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	22.2 ± 2.5

\*p<0.05 \*\*p<0.01

## 8. 当科における肝硬変の成因別実態 43



性 38.2%, NASH 61.1%でありウイルス性に比べ NASH で高かった ( $P < 0.01$ )。

#### 5. 肝硬変診断時肝細胞癌非合併例における累積発癌率の比較 (図 2)

観察期間の中央値は  $52.2 \pm 28.6$  ヶ月で B 型 4 例 (17.3%), C 型 66 例 (49.6%), アルコール性 11 例 (12.2%) に肝細胞癌合併を認めた。年率発癌率は B 型 2.0%, C 型 6.1%, アルコール性 1.7% であり、累積発癌率は B 型、アルコール性に比して C 型で有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

#### 6. C 型肝硬変における発癌関連因子の解析 (表 3)

未調整モデルでは、発癌率に寄与する有意な予

測因子は、男性 ( $P = 0.001$ )、年齢  $> 65$  ( $P = 0.013$ )、多量飲酒歴有り ( $P = 0.002$ )、BMI  $> 25$  ( $P = 0.041$ ) の 4 因子であり、糖尿病の有無、輸血歴の有無、Child-Pugh 分類では同等であった。多変量解析の結果、男性 (ハザード比 [HR] 2.17, 95%信頼区間 [CI] 1.22-3.86,  $P = 0.008$ )、年齢  $> 65$  歳 (ハザード比 [HR] 1.78, 95%信頼区間 [CI] 1.05-2.62,  $P = 0.043$ ) 多量飲酒歴有り (ハザード比 [HR] 1.98, 95%信頼区間 [CI] 1.03-3.48,  $P = 0.039$ ) が、独立した予測因子として特定された。

### 考察

肝硬変の成因は、診断法や治療法の進歩、また社会的背景により変遷がみられており、第 2 回目

表 2 成因別肝細胞癌, 糖尿病, 静脈瘤合併率

成因	肝細胞癌 (%)	静脈瘤 (%)	糖尿病 (%)
B 型	48 (67.6%)	26 (36.6%)	20 (28.2%)
C 型	371 (73.6%)	186 (36.9%)	134 (26.6%)
B + C 型	9 (69.2%)	3 (23.1%)	2 (15.3%)
アルコール性	39 (24.8%)	60 (38.2%)	60 (38.2%)
PBC	1 (4.2%)	10 (41.6%)	4 (16.6%)
AIH	1 (0.1%)	3 (33.3%)	1 (10.0%)
NASH	7 (38.9%)	8 (44.4%)	11 (61.1%)
原因不明	9 (42.8%)	10 (47.6%)	0 (0.0%)

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$

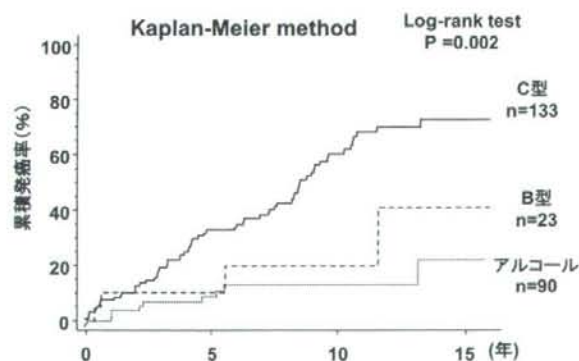


図 2 成因別累積発癌率



表3 C型肝硬変における発癌関連因子

単変量解析			
変数	HR	95%信頼区間	P値
男性	2.48	(1.45-4.24)	0.001
年齢 >65歳	1.98	(1.15-3.41)	0.013
多量飲酒歴 有	2.49	(1.38-4.47)	0.002
糖尿病 有	0.91	(0.55-1.59)	0.713
輸血歴 有	1.45	(0.86-1.79)	0.654
BMI >25	1.63	(1.01-2.62)	0.041
Child-Pugh 分類 A	1.21	(0.76-1.92)	0.423
多変量解析			
変数	HR	95%信頼区間	P値
男性	2.17	(1.22-3.86)	0.008
年齢 >65歳	1.78	(1.05-2.62)	0.043
多量飲酒歴 有	1.98	(1.03-3.48)	0.039
BMI >25	1.53	(0.87-2.73)	0.198

本肝臓学会大会（1998）での全国集計<sup>3)</sup>では、第27回日本肝臓学会総会（1991）時<sup>4)</sup>の報告に比べC型を成因とする肝硬変の増加を示し、B型肝炎は減少傾向、アルコール性は微増傾向を示した。1998年から2007年までに当科で経験した肝硬変症例は823例であった。第2回日本肝臓学会大会（1998年）時の全国集計と比較すると、B型、C型らの肝炎ウイルス関与の肝硬変が7割を占め、次いでアルコール性が19.1%と多く、全国集計よりもアルコール性の割合が高い結果であった。また、当科における成因の変遷を見ると、今回の集計ではB型の減少と、C型、アルコール性に関する肝硬変の増加を認めた。

一方、今回の検討では、肝癌合併例の占める割合が59.1%と高率であった。当科における肝硬変を伴う肝癌症例の入院患者数は、1998年までは年間約100例であったのに対し、2003年からは年間200例を超えてきており、入院患者に肝癌合併例が増えた相対的なものと推測される。本来、肝硬変の成因と実態を究明する上で、C型に起因する肝癌症例のバイアスや、合併症を認めない非入院例の存在を考慮する必要があるが、非肝癌合併例のみの336例で成因割合を見直すと、B型23例（6.8%）、C型133例（40.0%）とウイルス性の割合は減少し、アルコール性は118例

（35.1%）と増加は明確であった。

岩手県においてアルコール性が多い原因は、平成18年の国税庁の報告<sup>5)</sup>によると岩手県の成人一人当たりの100%エタノール換算消費量は8.6Lであり、他県に比し特別多いわけではない。しかし、焼酎、清酒の消費量は比較的多いという点と、遺伝的リスクの可能性、また、その背景には個々の長期的な飲酒習慣の影響や家庭環境、社会的・文化的・医学的環境、さらには、農業、畜産業、漁業などの岩手の主たる職場環境の影響も否定できない。

原因不明と診断した39例のうち、約半数がNASH診断基準（案）に合致した。ウイルス性やアルコール性と比較し、高齢で女性に多く、肥満（BMI平均27.2 kg/m<sup>2</sup>）、糖尿病（61.1%）を高率に合併していた。当科の組織診断例は2例のみであるが、今後はNASH関連肝硬変の症例蓄積と臨床像の検討が必要である。

C型肝硬変の診断時肝細胞癌非合併例における発癌率と発癌因子を検討した結果、発癌率はB型、アルコール性に比してC型で有意に高く、既存の報告<sup>6)</sup>と同様の結果であった。C型肝硬変の発癌に寄与する因子は男性、多量飲酒歴、年齢の3因子であった。単変量解析では肥満も関連因子として認めたが、多変量解析では有意な独立因

子として抽出されなかった。しかし、C型慢性肝疾患の病態進展や発癌において肥満や糖尿病などの生活習慣病の関与が指摘されており<sup>7,8)</sup>、肝硬変診療にあたって今後注目すべき点と思われる。

## 結 語

肝硬変の成因別頻度はC型504例(61.2%)、アルコール性157例(19.1%)、B型71例(8.6%)の順であった。また、原因不明と診断した39例のうち、約半数がNASH診断基準(案)に合致し、高齢で女性に多く、肥満、糖尿病を高率に合併していた。C型肝炎の発癌に寄与する因子は男性、年齢>65歳、多量飲酒歴であった。

## 文献

- 1) 高田 昭, 他. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓. 1993; 34: 888-896.
- 2) 吉田俊巳, 桂島忠俊, 阿部弘一, 他. 岩手県における肝硬変の地域別成因の検討. 日消誌.

1997; 94: 826-833.

- 3) 岡上 武, 清沢研道. わが国の肝硬変の現状. 「肝硬変の成因別実態1998」. 小林健一, 清沢研道, 岡上 武編. 東京: 中外医学社; 1999, p1-5.
- 4) 太田康幸, 原田 尚, 小林健一編: 「肝硬変の成因別実態1991」. 日本医学館, 東京, 1991.
- 5) 国税庁課税部酒税課: 酒のしおり, 東京, 2006, p37.
- 6) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993; 18: 47-53.
- 7) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 24: 348 (17): 1625-38.
- 8) Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer*. 2003; 97: 3036-3043.

## □ II. 肝臓

## 7. 肝硬変の治療

岩手医科大学第1内科教授 鈴木一幸  
同 准教授 滝川康裕

**key words** liver cirrhosis, portal hypertension, hepatic encephalopathy, nutrition, anti-viral therapy

## 動 向

肝硬変の成因には肝炎ウイルス (HBV, HCV), アルコール, 自己免疫などがあげられるが, 最近, 非アルコール性脂肪性肝炎 non-alcoholic steatohepatitis (NASH) によるものが注目されており, NASHからの発癌例も報告されてきている<sup>1)</sup>. 治療ではウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法が積極的に試みられてきており, 肝炎の鎮静化と線維化の改善とともに発癌抑制にも期待されている. 肝硬変では経過中に多彩な合併症が出現し, これらの病態が肝硬変の予後に密接に関係している. これらの合併症に対する治療法が確実に進歩し, 肝硬変の予後の改善に寄与してきている. 一方, 肝不全への進行例あるいは肝癌合併例に対しては肝移植 (生体) による治療例が増加してきている.

## A. 食道・胃静脈瘤, 門脈圧亢進症

食道・胃静脈瘤に対する予防的あるいは出血時の緊急的治療法として内視鏡的硬化療法 (EIS), 結紮術 (EVL) が行われているが, EISとEVLの両者の使い分けあるいは優劣性については必ずしも明確にされていない. 最近, Villanuevaら<sup>2)</sup>

は急性の出血例に対してソマトスタチンを併用して両者の比較試験 (5日間) を行っているが, 副作用, 安全性の面でEVLが優れていることを報告している. 薬物療法では門脈圧の降下を期待したバゾプレシン,  $\beta$ -ブロッカー, ソマトスタチンなどが使用されているが, 肝線維化抑制作用をもつアンジオテンシンII受容体拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬も門脈圧亢進症の改善に期待されている.

胃静脈瘤, 薬物療法にてコントロールが困難な肝性脳症例に対してはB-RTO (ballon occluded retrograde transvenous obliteration) が適応となる. B-RTOは門脈血行動態 (血流量, 門脈圧), 肝予備能 (Child-Pugh分類) により術後成績や予後が異なるが, TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) よりも安全に施行できる. しかし, B-RTO後に発生した巨大胃潰瘍例の報告<sup>3)</sup> もみられる. 最近, Tanoueら<sup>4)</sup> は新たなバルーンカテーテルを開発し, 胃・腎シャント例への応用を行い, 簡便で安全な方法であることを報告している. TIPSは難治性の腹水, 内視鏡治療抵抗性の静脈瘤が対象となるが, Child-Pugh分類のgrade Cで治療成績が不良である. さらに, TIPSでは治療後の潜在性あるいは顕性



肝性脳症の出現とそのコントロールが問題となる。しかしながら、B-RTOおよびTIPSなどのIVR (interventional radiology) による精神神経症状の出現や改善に関する詳細な検討は少ない。最近、コンピュータを用いた定量的精神神経機能検査をIVR前後で行い、EISに比べてB-RTOで改善がみられるとの報告<sup>5)</sup>があるが、今後、門脈血行動態、肝病態との関連を含めて多数例での検討が期待される。

部分的脾動脈塞栓術partial splenic embolization (PSE)は脾機能亢進症の改善のみならず、門脈圧の高い胃静脈瘤の治療、血清アルブミン値の改善に有効とされている。最近、C型肝硬変に対する抗ウイルス療法の導入のため血小板数の増加を期待したPSEが摘脾とともに試みられてきている。PSE治療後の血小板数の増加に関しては脾臓の塞栓範囲によって左右される。吉松ら<sup>6)</sup>は門脈血流が求肝性であった肝硬変例に対してPSEによる門脈血行動態と血清アルブミン値との関係について検討し、PSEによる(門脈-脾静脈)血流量変化率が血清アルブミン値の上昇率と正の相関を示すことを報告している。

## B. 腹水

肝硬変による腹水の治療は塩分制限食と利尿薬投与(抗アルドステロン薬、ループ系利尿薬)が基本であり、低アルブミン血症(2.5g/dl以下)を伴う場合にはアルブミン製剤の併用を行う。また最近では、蛋白・アミノ酸代謝異常の是正を目的とした分枝鎖アミノ酸製剤を用いた栄養療法(後述)が積極的に試みられてきており、軽度の浮腫・腹水例ではコントロールが容易となってきた。しかしながら、これらの治療に抵抗性の難治性腹水が約10%存在する。難治性腹水に対しては腹水濾過濃縮静注法、TIPS、腹腔-静脈シャント術などが試みられている。これらの治療法は患

者のQOLを改善しようが、最終的な予後は肝予備能に左右される。難治性腹水の病態にはTNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインの関与が重視されているが、山崎ら<sup>7)</sup>は腹水中のVEGF family (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D)を測定し、VEGF-Aは腹水の難治性と、VEGF-Cは尿中ナトリウム排泄量と有意の正相関を示すことを報告している。また、Esteva-Fontら<sup>8)</sup>は、肝硬変患者の尿中のアクアポリン1, 2をウエスタンブロット法で測定し、肝硬変では健常者に比較してアクアポリン2の排泄量が低下していること、この低下は腹水を伴う肝硬変例や肝腎症候群合併例で低下していること、血漿バゾプレシン濃度とは相関しないことなどを報告している。このような新たな指標を用いた検討によりSBPを含めた難治性腹水の発生機序の解明、治療法の開発につながることを期待される。

## C. 肝不全(肝性脳症)

肝性脳症の研究では、MRI (magnetic resonance imaging), functional MRI (fMRI), H<sub>1</sub>MRS (proton magnetic resonance spectroscopy), DWI (diffusion-weighted imaging), CBF (cerebral blood flow)などによる病態解析が進められてきている<sup>9)</sup>。これらの画像検査は肝性脳症患者における脳の物質代謝動態や血行動態を直接検討することが可能であり、病態研究のみならず各種治療法の評価法としても今後さらに発展が期待される。

潜在性肝性脳症の診断法および診断基準についてはいまだ確立していない。定量的精神神経機能検査とともに脳波、大脳誘発電位、事象関連電位、臨界フリッカー試験などの電気生理学的検査が行われているが、わが国ではコンピュータを用いた定量的精神神経機能検査が開発され臨床的に用いられてきている<sup>5)</sup>。最近の報告ではP 300(事象



120 Annual Review 消化器 2008

関連電位) 潜時が他の神経機能検査より有用との報告<sup>10)</sup>がみられる。

肝性脳症の発生機序にはアンモニアが重要である。アストロサイトにおけるアンモニア解毒はグルタミン酸—グルタミン回路を介して行われるが、グルタミン自体が毒性物質として働くことが指摘されている。Norenbergら<sup>11)</sup>は培養アストロサイトを用いてミトコンドリアへのグルタミンのトランスポートを阻害するL-ヒスチジンを添加するとアストロサイトにおけるフリーラジカルの産生、細胞膨化、ミトコンドリアの膜透過性亢進、ATPの消費の低下などが観察されることよりグルタミンの重要性を証明した。

血液アンモニア濃度の上昇には*H. pylori*感染の関与も以前より指摘されている。Abdel-Hadyら<sup>12)</sup>は肝性脳症を伴う肝硬変患者と非肝硬変患者の血中(動脈血)アンモニア濃度、血中エンドトキシン濃度と*H. pylori*感染の有無との関連を検討し、脳症を伴う患者と非脳症患者では年齢、腹水の有無、血中アンモニアおよびエンドトキシン濃度、*H. pylori*感染率に有意差があり、除菌療法により血中アンモニア濃度の低下と昏睡度の改善をみている。わが国の中・高齢者の*H. pylori*の感染率は高いため同様の結果が得られるかどうかは今後の検討が必要であろう。

高度の甲状腺機能低下症を伴い合成二糖類および抗生物質による肝性脳症治療薬でも改善がみられなかった高アンモニア血症を伴う慢性肝疾患の1例において抗甲状腺薬の投与により高アンモニア血症の改善を認め、甲状腺機能とアンモニア代謝との関連について論じている<sup>13)</sup>。

#### D. 肝移植

末期肝不全例、肝癌合併例は肝移植の適応となる。わが国では生体肝移植にたよらざるを得ないのが現状であるが、移植適応の判定はそれぞれ

MELDスコア、ミラノ基準に準じて行うのが一般的である。MELDスコアに関しては、血清クレアチニンの測定法の違いにより、特に高度の黄疸例ではMELDスコアに影響する<sup>14)</sup>。

ウイルス性肝硬変・肝癌に対する移植では、移植後のウイルス対策がきわめて重要である。HBVについてはHBIG、ラミブジン(エンテカビル)、HBVワクチンなどの使用により再発防止が図られその成績もよい。HCVについては抗ウイルス療法として最近ではPEG-IFNとリバビリン併用療法が行われているが、投与時期、投与方法などについてはいまだコンセンサスは得られていない<sup>15)</sup>。

#### E. 抗ウイルス療法

ウイルス性肝硬変に対しては原因療法である抗ウイルス療法が試みられてきている。HBVによる肝硬変ではこれまでラミブジンの投与が行われてきたが、2007年よりエンテカビルの使用が可能となっている。前者については長期投与によりYMDD変異が高頻度で出現し肝炎の再燃をきたす可能性が高いことが明らかとなっているが、本剤の使用によりB型慢性肝疾患患者の肝不全への移行を阻止し、肝発癌のリスクを低下させる<sup>16)</sup>。また、肝硬変患者においてはラミブジン治療前後の血清アルブミンの増加量が治療前のHBV-DNA量あるいはHBV-DNA変化量と相関することが報告されている<sup>17)</sup>。

C型肝硬変ではIFN製剤単独あるいはPEG-IFNとリバビリンの併用療法が行われている。抗ウイルス療法においては白血球数や血小板数の低下(脾機能亢進症)が治療の適応を決めるうえで問題となるが、最近では先に述べたPESや脾摘などによりその問題点をクリアし安全に抗ウイルス療法を完遂することが可能となってきた。ウイルス消失率については慢性肝炎例と異なり高く

ない。また、ウイルス性肝硬変では肝癌の合併が高率となるため、発癌抑制および肝癌治療後の再発抑制を図る治療も重要である。Fartouxら<sup>18)</sup>はChild AのC型肝硬変例に対して2年間のIFN( $\alpha$ 2a)療法を無治療群との無作為比較試験を行い、この観察期間では発癌率に差がないことを報告している。HCV関連肝細胞癌の肝切除例においては術後のIFN( $\alpha$ )療法は早期の再発は抑制しないが晩期の再発に抑制効果があることが示されている<sup>19)</sup>。一方、Loら<sup>20)</sup>は、HBV関連肝細胞癌患者の肝切除例をIFN( $\alpha$ 2b)施行群と対照群に分けて無作為比較試験を行い、再発率と生存率を検討し、IFN使用はpTNM stage I/IIでは明らかな有益性がなかったが、stage III/IVでは早期の再発が抑制され5年生存率が改善することを報告している。

## F. 栄養治療, その他

肝硬変では蛋白・エネルギー代謝異常をみることが多い。最近では間接熱量測定も普及しつつあるが、血清アルブミンに代表される多くの栄養学的指標は肝細胞機能に依存しているため、肝障害時のよい栄養学的指標が少ないのが現状である。最近、Takahashiら<sup>21)</sup>は、血漿グレリン濃度に注目し、身体計測所見や間接熱量測定結果と相関することより血漿グレリン濃度が肝硬変の栄養状態を表わす一指標として有用であると報告している。

低アルブミン血症の改善には分枝鎖アミノ酸(BCAA)顆粒製剤であるリーバクト顆粒の有用性がわが国の大規模臨床比較試験<sup>22)</sup>より検証された。さらにそのサブ解析により、HCV感染による肝硬変例では肥満(BMI>25)で、糖尿病を有する男性に有意に発癌が多いこと、BCAAの投与が発癌抑制をもたらす可能性があることが報告された<sup>23)</sup>。肝硬変における肝の脂肪沈着は発

癌のリスクが高いことは明らかであり<sup>24)</sup>、糖尿病は肝硬変の予後を悪化させる<sup>25)</sup>。今後、BCAAの新たな作用機序の解明が待たれる。

分割食であるLES(late evening snack)の有用性についてもいくつかの新たな報告がみられる。Nakayaら<sup>26)</sup>は全国多施設共同研究として肝硬変患者を食事群とアミノレバンEN群に分け、摂取熱量を一定とし、3カ月間LESを施行し、投与前後での肝機能、窒素バランス、QOLおよび間接熱量測定による非蛋白呼吸商、各栄養素の燃焼比率などを観察した。その結果、アミノレバンEN群において窒素バランス、QOLおよび間接熱量測定による非蛋白呼吸商、脂質の燃焼比率の改善を認めている。また、Aoyamaら<sup>27)</sup>は外来通院中の55例の肝硬変患者にLESとしてアミノレバンENを用いて3カ月間投与し、投与前後での肝機能の推移および75gOGTTによる耐糖能異常の程度を検討している。その結果、LESにより血中BCAA/Tyr比の改善、貧血の改善、血液アンモニア濃度の低下、および糖負荷後の血糖値の改善などを認めている。さらに耐糖能の程度AUC(area under the curve)の変化と血清アルブミン、コリンエステラーゼ、7Sコラーゲン値が相関する成績を示した。これまでの報告をまとめると、LESに用いる食材・製剤としてはBCAAリッチの経腸栄養剤やBCAA顆粒製剤の併用が栄養代謝異常の改善の面からは有効である。しかしながら、高齢者の肝硬変例では若年者に比べて就眠時間が早いことより、LESの導入が難しい例も存在する。生活のライフスタイルに応じた食事療法を考慮するとともにLES困難例への対応も検討が必要であろう。

リーバクト顆粒の低アルブミン血症の改善効果は、亜鉛製剤の併用により向上するとの報告がなされた<sup>28)</sup>。亜鉛はアンモニア代謝にも重要な微量金属であるが、肝硬変では低亜鉛血症をみることが多い。その原因の一つとして亜鉛結合蛋白で

あるアルブミンの低下により尿中への亜鉛の排泄が増加している病態が考えられている。リーパクト顆粒と亜鉛投与を同時に行えばより効果的にアンモニア代謝を含む窒素・蛋白代謝の改善が図れる可能性があるという。肝硬変にみられる多彩な栄養代謝異常の是正に向けて今後もこのような取り組みが必要であろう。

C型肝硬変例に対して鉄制限食と週2回の瀉血療法を6カ月間行い、肝機能および腫瘍マーカーの推移を検討した報告<sup>29)</sup>がある。C型慢性肝炎では肝組織中の鉄沈着が多く過剰な酸化ストレス状態にあり、除鉄療法が肝炎の進展を抑制することが知られている。肝硬変でも同様の効果が期待され、この報告では血清トランスアミンナーゼと $\alpha$ -フェトプロテインの低下を認めている。

## 文献

- 1) Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. In: Younossi ZM, Gitlin N, editors. Clinics in Liver Disease Vol. 11, No. 1. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007. p.191-207.
- 2) Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006; 45: 560-7.
- 3) Takuma Y, Nouse K, Takayama H, et al. Gastric ulcer after prophylactic balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 257-60.
- 4) Tanoue S, Kiyosue H, Matsumoto S, et al. Development of a new coaxial balloon catheter system for balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006; 29: 991-6.
- 5) 加藤章信, 小野寺誠, 鈴木一幸. 肝性脳症とインターベンション. *日門丸会誌.* 2006; 12: 248-52.
- 6) 吉松英輝, 高塚健太郎, 岩淵省吾. 部分的脾動脈塞栓術における門脈血行動態の変化と血清アルブミン値に関する検討. *肝臓.* 2007; 48: 153-60.
- 7) 山崎正晴, 瓦谷英人, 松村雅彦, 他. 難治性腹水におけるVEGF familyの検討. *日門丸会誌.* 2006; 12: 228-33.
- 8) Esteve-Font C, Baccaro MF, Fernandez-Llama P, et al. Aquaporin-1 and aquaporin-2 urinary excretion in cirrhosis: relationship with ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2006; 44: 1555-63.
- 9) Grover VPB, Dresner MA, Forton DM, et al. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 2969-78.
- 10) Cielcko-Michliska I, Senderecka M, Szweczyk J, et al. Event-related cerebral potentials for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Adv Med Sci.* 2006; 51: 273-7.
- 11) Pichile VBR, Rao KVR, Jayakumar AR, et al. Inhibition of glutamine transport into mitochondria protects astrocytes from ammonia toxicity. *Glia.* 2007; 55: 801-9.
- 12) Abdel-Hady H, Zaki A, Badra G, et al. *Helicobacter pylori* infection in hepatic encephalopathy: relationship to plasma endotoxins and blood ammonia. *Hepatol Res.* 2007; 37: 1026-33.
- 13) Rimar D, Kruzal-Davila E, Dori G, et al. Hyperammonemic coma-barking up the wrong tree. *JGIM.* 2007; 22: 549-52.
- 14) Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD score. *Liver Transpl.* 2007; 13: 523-9.
- 15) 森 広樹, 阿部哲史, 石川雅邦, 他. C型肝炎ウイルス陽性レシビエントに対するベグインターフェロンとリビエロ。同用療法の結果. *肝胆膵.* 2006; 52: 85-90.
- 16) 清澤研道, 松本晶博, 田中栄司, 他. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療調査報告-2005-. 犬山シンポジウム記録刊行会, 編. ウイルス肝炎からの発癌とその予防. 東京: アークメディア; 2005. p.159-65.
- 17) Nakamura M, Kotoh K, Enjoji M, et al. Effect of lamivudine on serum albumin levels correlate with pretreatment HBV-DNA levels in cirrhotic patients. *Comparative Hepatology.* 2007; 6: 3.
- 18) Fartoux L, Degos F, Trepo C, et al. Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 502-7.



- 19) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 44: 1543-54.
- 20) Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2007; 245: 831-42.
- 21) Takahashi H, Kato A, Onodera K, et al. Fasting plasma ghrelin levels reflect malnutrition state in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2006; 34: 117-23.
- 22) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 705-13.
- 23) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2006; 35: 204-14.
- 24) Pekow JR, Bhan AK, Zheng Hui, et al. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer*. 2007; 109: 2490-6.
- 25) Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 70-5.
- 26) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition*. 2007; 23: 113-20.
- 27) Aoyama K, Tsuchiya M, Mori K, et al. Effect of a late evening snack on outpatients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2007; 37: 608-14.
- 28) Hayashi M, Ikezawa K, Ono A, et al. Evaluation of the effect of combination therapy with branched-chain amino acid and zinc supplementation on nitrogen metabolism in liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2007; 37: 615-9.
- 29) Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, et al. Efficacy and safety of 6-month iron reduction therapy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a pilot study. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 49-55.



# TODAY'S THERAPY 2008

## 今日の 治療指針

私はこう治療している

### 総編集

山口 徹  
北原 光夫  
福井 次矢

### 責任編集

相澤	好治	飯田	三雄
飯塚	一	井廻	道夫
内山	聖	太田	伸生
押味	和夫	河野	茂
郡	健二郎	小林	祥泰
島田	和幸	白川	洋一
杉本	壽	水流	忠彦
富野	康日己	永井	厚志
中川	武正	中谷	壽男
中村	利孝	夏目	長門
堀内	勁	前沢	政次
松本	俊夫	水沼	英樹
三森	経世	八木	聰明
山田	信博	山脇	成人

〈五十音順〉

医学書院

前者が第1選択である。後者は肝内結石症に対する第1選択の治療法である。

#### A. 経乳頭的戴石術

1. 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST: endoscopic sphincterotomy) 十二指腸内視鏡を用い胆管にスフィンクテロトーム (EST用の高周波ナイフ) を挿管し、プレードを乳頭部に位置させ通電切開を行う。術前に凝固能のチェック、抗凝固薬、抗血小板薬服用の有無を確認し、偶発症 (出血) を起こさないようにする。

2. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD: endoscopic papillary balloon dilatation) 十二指腸内視鏡を用い胆管にバルーンカテーテルを誘導し、このバルーンを乳頭部に位置させ膨らますことにより乳頭を拡張する。乳頭を拡張するという手技は容易であり、ESTよりも出血の危険は少ないと考えられているが、術後膵炎の発生頻度が高いので注意が必要である。

EST, EPBDいずれの場合でも、乳頭に対する処置が終了したら、バスケットカテーテルやバルーンカテーテルを用いて戴石を行う。大結石に対しては機械的結石破碎装置や電気水圧衝撃波 (EHL: electrohydraulic lithotripsy)、体外式衝撃波などで結石を破碎したうえで戴石する。

完全戴石が困難な場合には、一時的に胆管にステントを留置し、結石の乳頭部嵌頓や胆管炎の発生を予防する。

#### B. 経皮経肝的戴石術

経皮経肝的胆管ドレナージ (PTCD: percutaneous transhepatic cholangiodrainage) を留置し、その瘻孔を段階的に拡張することにより胆道鏡を胆管内に挿入するルートを作成する。通常、瘻孔が形成されるまで1週間を要するとされる。瘻孔を通じて胆道鏡を胆管に挿入し、戴石する。結石は十二指腸腔誘導または、瘻孔を通じて体外へ取り出す。EHLなどの手段で結石を細片化し、排出を容易にする。

#### ■患者説明のポイント

・積極的治療を行わない場合の結果、各結石除去法の内容、成功率、偶発症、他の方法について説明し、インフォームド・コンセントを得る。

#### ■看護・介護のポイント

・術後は結石除去後にみられる可能性のある病態 (膵炎、出血、穿孔、胆道炎など) を念頭に、関連症状出現の有無を中心に経過を観察する。

## 肝性脳症

hepatic encephalopathy

加藤章信 盛岡市立病院・病院長 (若手)

### 病態と診断

肝性脳症は、肝硬変や劇症肝炎といった重篤な肝障害が原因で生ずる意識障害を中心とする精神神経症状で肝性昏睡とほぼ同義語として用いられる。

肝性脳症の診断は、肝疾患の既往の有無、高アンモニア血症を含む臨床検査などから鑑別しつつ総合的になされる。肝性脳症の重症度は昏睡度 (I-V度) で判定されるが、初期の失見当識や異常行動から傾眠傾向へと進展し、進行すると昏睡に至る。

II度以上の脳症では羽ばたき振戦が観察されることが多い。上肢などを保持するときに出現する短時間の筋緊張の消失であり、IV度以上の昏睡で消失する。

脳波異常も特徴的で左右対称のびまん性徐波や三相波がみられる。昏睡度の進行により振幅は減少し平坦となる。

臨床検査成績などから診断が確定できないとき、中枢神経系疾患、糖尿病性昏睡、硬膜下血腫やアルコール離脱症候群など他の意識障害をきたす疾患との鑑別も必要である。

### 治療方針

肝性脳症の治療法は誘因対策と薬物療法に分けられる。薬物療法の基本は分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 輸液によるアミノ酸代謝の是正とアンモニアを中心とする中毒物質の除去である。肝硬変による肝性脳症時には、誘因への対策も重要である。代表的な誘因には、蛋白質の過剰摂取、食道静脈瘤破裂や消化性潰瘍からの出血、便秘・下痢などの便通異常、感染症、鎮静・鎮痛薬・利尿薬の過剰投与などがある。さらに、増悪因子として低酸素血症、循環不全、低血糖、低血圧、電解質異常などがありその対策も重要である。

#### A. 脳症出現時の治療

(**処方例**) 下記の1) または2) に3) を加える。

- 1) アミノレバン注 1回 200-400 mL 1日1-2回 点滴静注
- 2) モリヘパミン注 1回 200-400 mL 1日1-2回 点滴静注
- 3) ラクツロース・シラップ (600 mg/mL) 50-100 mLを同量ないし2倍量の微温湯に混じて浣腸 1日1-3回 (**保外**) 用法・用量  
経口摂取可能な場合または胃管が挿入されている

## 394 8. 肝・胆・膵疾患

ときは4) - 6) のいずれかを用いる。

- 4) ラクトコース・シラップ (600 mg/mL) 30 - 90 mL 分3
- 5) ラクトコース末・P (6・9 g/包) 18 - 36 g 分2 - 3
- 6) ポルトラック散 (6 g/包) 3 - 6 包 分3

BCAA 輸液の意識覚醒効果は完全覚醒までの日数が短く速効的である。しかし肝硬変で肝細胞障害の要因が強い末期昏睡型での効果は一過性で無効なこともある。また肝の重症度別の意識覚醒効果は重症度の進行に伴い低下する。劇症肝炎などの急性肝不全には原則として使用しない。投与期間は1週間を目安に長期の使用は避ける。

合成二糖類 (ラクトコース, ポルトラック) は腸内の pH を下げ腸内細菌叢からのアンモニアの産生を減少し排便を促進する。

#### B. 肝性脳症覚醒後ならびに再発防止のための治療

再発防止のために薬物療法と食事 (栄養) 療法を実施する。さらに上記、脳症の誘因からの回避を行う。

1. アンモニア対策 上記経口摂取可能時と同様の合成二糖類を使用する。

2. 食事 (栄養) 療法 脳症を繰り返す場合や、高アンモニア血症を伴う場合は、蛋白の過剰摂取により容易に肝性脳症を発症する蛋白不耐症の病態にある。したがって、低蛋白食 (0.4 - 0.6 g/kg 標準体重) を基本にし、経口 BCAA 製剤を投与する。製剤の使い分けは、食事摂取不十分なときには肝不全用経腸栄養剤 (アミノレバン EN, パン ED) を、食事が十分なときはリーバクト顆粒の投与を行うのが目安となる。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) アミノレバン EN 散 (50 g) 2 - 3 包 分2 - 3
- 2) パン ED 散 (80 g) 1 - 2 包 分1 - 2
- 3) リーバクト顆粒 (4.15 g) 3 包 分3

#### C. 難治症例

上記の治療で覚醒効果が不十分な場合に併用する。経口的に、腸管から吸収されにくい抗菌薬を投与するが、副作用の問題もあり使用は短期にとどめる。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) カナマイシンカプセル (250 mg) 8 - 16 カプセル 分3 - 4 (保外)
- 2) 硫酸ポリミキシン B 錠 (100 万単位) 3 錠 分3 (保外)

#### 患者説明のポイント

- ・便秘は脳症再発に悪影響を及ぼすため注意する。便通は軟便が1日2 - 3回あるように、繊維の多

い食物を摂取する。ラクトコースの服用量の調節や必要があれば緩下剤も併用する。

- ・定期的な栄養指導が重要で、低蛋白食とともに経口 BCAA 製剤の服用を継続する。
- ・発熱時や利尿薬服用時には脱水に注意する。不眠に対しては、日常に軽い運動などを取り入れ、睡眠・覚醒のリズムを整え入眠導入剤の服用はできるだけ控える。

#### 看護・介護のポイント

- ・昼夜逆転、傾眠傾向、多幸感などの性格の変化など、軽度の意識障害の有無に注意する。
- ・便の性状や排便回数についても注意する。
- ・肝不全用経腸栄養剤の継続服用のために各種フレーバーやゼリーの利用などの工夫をする。

### 門脈圧亢進症(食道・胃静脈瘤を含む)

portal hypertension (including esophageal and gastric varices)

橋爪 誠 九州大学大学院教授・救命救急センター

#### 病態と診断

門脈圧亢進症とは、単一疾患名ではなく、門脈系の循環異常のために門脈圧が 200 mmHg 以上に亢進し、その結果いろいろな臨床症状を現すものの臨床概念である。具体的な症候として、食道・胃・異所性静脈瘤の出現およびその破裂による出血、門脈圧亢進症性胃症、脾腫および脾機能亢進症、貧血、腹小、川性脳症など多彩な症状が認められる。原因疾患としては肝硬変症が約 90% と最も多く、次いで原発性胆汁性肝硬変 (PBC: primary biliary cirrhosis)、特発性門脈圧亢進症 (IPH: idiopathic portal hypertension)、肝外門脈閉塞症 (EHO: extrahepatic portal venous obstruction)、Budd-Chiari 症候群などがある。

門脈圧亢進症の診断には、臨床症状の把握とともに、一般的な血液生化学検査による肝機能異常や汎血球減少の確認、上部消化管内視鏡による食道・胃静脈瘤の有無の確認、血管造影や腹部 CT などの画像診断による側副血行路の発達状況や腹水の有無の確認が有用である。

#### 治療方針

##### A. 食道・胃静脈瘤

##### 1. 食道静脈瘤

a. 緊急治療 肝硬変患者における上部消化管出血の約 60 - 80% が食道静脈瘤破裂による出血である。食道静脈瘤破裂による出血症例 (緊急例) に対しては、一般的出血性ショック対策、バルーンタンポ



改訂版

# 全科に必要な 栄養管理 Q&A

初歩的な知識からNSTの実際まで

栄養サポートチーム



編集：東口 高志

藤田保健衛生大学医学部  
外科学・緩和ケア講座 教授

I. 総論

II. 栄養素の投与

III. 栄養管理法の実際

IV. 栄養サポートチーム (NST)

V. 症候別 栄養療法

VI. ケース別 栄養管理

総合医学社