

(c) E型慢性肝炎の治療ガイドライン

- 抗ウイルス療法は、ALT $\geq$ 30IU/Lの場合に考慮する。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与が難しい例では肝庇護療法で経過をみることも可能である
- 若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のIFN長期間歇、またはステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用投与が原則。ただし、組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しフォローアップすることもある
- 抗ウイルス療法の中高年(35歳以上)症例の核酸アナログ未使用例ではETVが第一選択になる
- LAM耐性ウイルスによる肝炎に対しては、ADVが第一選択になる。組織学的進行例ではHBV DNA量が上昇した時点でADVを開始する
- 若年でも母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、ETVの投与を考慮する

適応外の使用

- C型肝炎難治例に対するPEG-IFN/RBV併用中のHCV RNA陰性化時期が遅い症例では72週間までの延長投与によって治療成績の改善を期待できる
- C型肝炎難治例においてはプロテアーゼ阻害薬を含む多剤併用療法が将来期待される
- B型肝炎に対するPEG-IFN療法は耐性ウイルスの問題がないことから将来期待される
- B型肝炎由来の肝癌根治療法後の再発予防を目的とした核酸アナログ療法が期待される

服薬指導

- B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があります。定期採血が必要です
- C型肝炎のPEG-IFN/RBV併用療法は血球系検査を適切に行い減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中、治療終了後6ヵ月間は避妊が必要です

Topics

- HCV core領域の70番・91番目のアミノ酸置換はPEG-IFN/RBV併用

治療効果に影響する。さらにこれらのアミノ酸置換が肝発癌率に影響していることも報告されている²⁾

- ・核酸アナログ製剤のLAMとETVではHBV DNA量低下・HBe抗原陰性化・ALT正常化のいずれにおいてもETVが優れている。さらに、ETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低いことも報告されている³⁾

◆ 文献

- 1) 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)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008
- 2) Akuta N, et al : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. Hepatology 46 : 1357-1364, 2007
- 3) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. Hepatology 44 : 1656-1665, 2006

(芥田 憲夫・熊田 博光)

28

肝疾患治療薬

消化器疾患 最新の治療

[編集]

菅野健太郎

自治医科大学教授

上西紀夫

公立昭和病院院長

井廻道夫

昭和大学教授

巻頭トピックス

1. *H. pylori* 除菌治療の現状と展望
2. カプセル内視鏡の最新情報
3. Rome III基準とわが国のFGID
4. ESDの適応拡大の現状と問題点
5. エビデンスに基づいた進行胃癌の手術
6. 肥満に対する内視鏡的および外科的治療
7. 肝癌に対する免疫療法
8. C型肝炎ウイルス変異と治療反応性
9. 肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

南江堂

消化器疾患最新の治療 2009-2010

2009年2月15日 発行

編集者 菅野徳太郎、上西紀夫、井廻道夫

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7426 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Kentaro Sugano, Michio Kaminishi, Michio Imawari, 2009

定価は表紙に表示してあります。

Printed and Bound in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ISBN978-4-524-25074-5

本書の無断複写を禁じます。

 (株)日本著作出版権管理システム委託出版物

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

I 疾患の解説

わが国における B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者はかつて人口の 3%, 300 万人が存在するといわれていたが, 近年母子感染事業による感染防御の実施や衛生環境の改善などにより HBV キャリアは減少傾向にある。実際, 青年層でのキャリア率は低下し中高年でのキャリア率も 1~2% と考えられている。わが国の HBV キャリアの多くは生後 3 年以内の免疫能の未熟な時期に感染したものであるが, その多くは出産時 HBV キャリアの母親から感染することが多かった。現在は母親が HBV キャリアである場合は, γ グロブリンとワクチン接種が行われており 20 歳以下のキャリア数は減少している。一方 HBV の genotype A の感染例では成人でも慢性化する可能性があり, 現在感染症例の増加が懸念されている。

HBV キャリアの自然経過は, 若年時 HBe 抗原陽性でウイルス量が多いにもかかわらず ALT 値正常の時期 (HBe 抗原陽性の無症候性キャリア) から始まる。その後, 宿主の免疫応答によって HBe 抗体へと seroconversion を認め, 最終的には ALT 値正常, ウイルス量の低下した HBe 抗体陽性の無症候性キャリアになると考えられている。seroconversion の時期は 10~30 歳代に認められることが多く, 女性のほうがより早い。seroconversion が起こる時期には多くの症例で一時的な肝炎の発症が認められる。しかし一部の症例では肝炎が持続し, 慢性肝炎, 肝硬変症へと進行する症例も認められる。また HBV キャリアの場合, 無症候性キャリアとなっても肝癌発癌の可能性はあり, 定期的な経過観察は必要である。

II 診断と検査

HBV キャリアの病態を把握するうえで, HBV

DNA 量, HBe 抗原の測定, 肝機能検査は定期的に必要である。また初回検査時には HBV genotype を一度測定しておくことが望ましい (しかし現在保険適用が認められていない)。治療の目標は, HBe 抗原の陰性化, ALT 値の持続的正常化, HBV DNA 量が 5 log copies/mL 以下を持続することである。最終的には, HBs 抗原の陰性化が得られるとその後の肝炎の再燃はほとんど認められなくなり, 発癌のリスクもかなり低下する。しかしわが国においては HBV キャリアからの HBs 抗原の陰性化はまれな現象である。

III 治療の一般方針

① 治療方針の立て方

B 型慢性肝炎の治療に対しては, 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) における「B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」の研究班において B 型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している¹⁾。このガイドラインでは, 年齢, HBe 抗原の有無, ウイルス量によって分類し治療法を提示している (表 1, 2)。若年症例 (35 歳未満) は自己の免疫力によって HBe 抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため, 核酸アナログ製剤の長期投与ではなく IFN 長期間欠投与を基本治療としている。中高年では, 核酸アナログ製剤の長期投与を基本治療としている。

② 薬物療法

a. インターフェロン (IFN) 療法

わが国では, IFN 療法は HBe 抗原の慢性肝炎に対して 6 ヶ月間投与の保険治療が認められている。わが国での IFN 療法の治療成績は約 20% が治療 6 ヶ月後の時点で著効となると報告され

表 1 35 歳未満 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e 抗原陽性	①IFN 長期投与 (3 ヶ月以上) ②エンテカビル	IFN 長期投与 (3 ヶ月以上)
e 抗原陰性	①経過観察 ②IFN 長期投与 (3 ヶ月以上)あるいはエンテカビル	経過観察 (F2 以上の進行例には IFN, エンテカビル)

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で、HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性は、4 log copies/mL 以上
(文献 1 より引用)

表 2 35 歳以上 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e 抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+IFN 連続投与 (3 ヶ月以上)	①エンテカビル ②IFN 長期投与 (3 ヶ月以上)
e 抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で、HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性は、4 log copies/mL 以上
(文献 1 より引用)

ている²⁾。著効になる症例は年齢が 35 歳未満、治療開始時 ALT 値が高い例であった。このことから、ガイドラインにおいても 35 歳未満の HBe 抗原陽性症例では、IFN 療法が推奨されている。

○ 処方例 ○

①スミフェロン 1 日 1 回 300 万～600 万単位、皮下または筋肉注射、2～4 週間連日その後週 3 回合計 24 週間投与

②インターフェロン α 1 週目 1 日 1 回 600 万～1,000 万単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万、筋肉注射。ただし投与開始日は 300 万～600 万単位を投与する

投与法は①と同じ

③オーアイエフ 1 日 1 回 250 万～500 万単位、筋肉注射

投与法は①と同じ

④フェロン 初日 300 万単位、点滴静注または静注、以後 6 日間 1 日 1～2 回、2 週以降 1 日 1 回、点滴静注または静注

b. 核酸アナログ製剤(ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル)

核酸アナログ製剤であるラミブジンは、逆転写酵素阻害作用を有しウイルスの DNA ポリメラーゼに選択的に作用する。ラミブジンは成人で腎機能が正常の症例には 1 日 100 mg (ゼフィックス 1 錠) を経口投与する。ラミブジンには副作用がほとんど認められず、また強力なウイルス増殖抑制作用があり 2000 年の保険適用以来多くの症例に適用されてきた。しかしラミブジンは投与中、より多くの症例で肝炎の再燃を認めることと、長期投与によって耐性ウイルスが高率に出現するという問題点がある。このため現在ではより耐性ウイルスの出現率が低いエンテカビル(パラフルード)の使用が奨励されている。

○ 処方例 ○

①ゼフィックス(100 mg) 1 錠/日(分 1)、経口投与。原則的に長期投与を行う

ラミブジン耐性ウイルス出現例の対処としては、アデフォビルまたはエンテカビルの使用が可能である。この場合アデフォビルの使用が奨励さ

表3 ラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン

ラミブジン投与期間 HBV DNA 量		3年未満	3年以上
<2.6 log copies/mL 持続		エンテカビル 0.5 mg/日に切り替え可	ラミブジン 100 mg/日を継続
≥2.6 log copies/mL	BTH* なし	エンテカビル**0.5 mg/日に切り替え可	
	BTH* あり	アデフォビル 10 mg/日併用	アデフォビル 10 mg/日併用

* BTH : breakthrough hepatitis

(文献1より引用)

** ラミブジン変異のないことを確認後投与

れている。アデフォビルはエンテカビルと比較して、HBV DNA の減少率で上回り、またラミブジンとの併用で両剤への耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。一方エンテカビルの場合は、ラミブジン耐性ウイルスが存在する症例ではエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があるのでその使用には慎重でなくてはならない。

○ 処方例 ○

- ① バセラ (10 mg) 1錠/日(分1)、経口投与。ラミブジン耐性ウイルス出現時にラミブジン 100 mg と併用投与する

エンテカビルは2006年9月に保険適用となった新たな核酸アナログ製剤である。エンテカビルは、ラミブジンと比較してHBV DNA の減少率で有意に上回っていること、また核酸アナログ未使用症例(naïve 症例)においては耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。ことからガイドラインでは naïve 症例における第一選択薬となっている。一方前述したようにラミブジン耐性ウイルスが出現した症例では、エンテカビル投与によってエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があり、エンテカビルの使用は慎重でなくてはならない。

○ 処方例 ○

- ① バラクルード (0.5 mg) 1錠/日(分1)
(内服前後で2時間は食事摂取を避ける必要がある。このため眠前に投与することが多い)、経口投与
② バラクルード (1.0 mg) 1錠/日(分1)、

経口投与。ラミブジン耐性ウイルス出現例では1.0 mg 投与が可能である。この場合ラミブジンから切り替える必要がある。

エンテカビルの登場によって核酸アナログ製剤の使用法も変化してきている。もともとラミブジンを使用していた症例での核酸アナログ製剤使用の方法についてもガイドラインは提示している(表3)。HBV DNA 量が2.6 log copies/mL 以上で breakthrough hepatitis (BTH) を認めた症例はラミブジンとアデフォビル併用。BTH を認めていない3年未満の症例ではできればラミブジン耐性ウイルスの有無を確認し耐性ウイルスが認められなければエンテカビルに切り替え可能、3年以上経過している症例では耐性ウイルスが認められる可能性が高いことからラミブジンを継続しBTH 出現時にはアデフォビルを併用することとしている。HBV DNA 量が2.6 log copies/mL 未満の症例のうち、投与期間が3年未満ではラミブジン耐性ウイルスの存在する可能性が低いのでエンテカビルに切り替え可能であるが、3年以上投与例では耐性ウイルスが存在している可能性が高くなるためラミブジン継続としている。

③ その他

ガイドラインの補足として、治療の対象や治療に対する基本的な考え方が提示されている(表4)。B型慢性肝炎の経過は個々の症例で違いがあり、年齢、ウイルスマーカー、肝組織所見、家族歴などを考慮し総合的に決定する必要がある。

表 4 B 型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

1. 抗ウイルス療法は、ALT 値が $\text{ALT} \geq 31 \text{ IU/L}$ の場合に考慮する。しかし高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与が難しい例では肝庇護療法(SNMC, UDCA など)で経過をみることも可能である。
2. 若年(35 歳未満)症例では、インターフェロン(IFN)長期投与(3 ヶ月以上)あるいはエンテカビル投与が原則。なお、ステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用療法も考慮すること。ただし組織像の軽い症例では自然経過での HBe 抗原の seroconversion を期待し follow-up することもある。(IFN 在宅自己注射可能な症例は QOL を考慮し在宅自己注射を推奨する)
3. 中高年(35 歳以上)症例では、核酸アナログ未使用例は、エンテカビルが第一選択になる。
4. 母子感染例は IFN 抵抗性のことが多く、エンテカビル単独あるいはエンテカビル+IFN 連続療法も適応になる。
5. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビルが第一選択になる。組織学的進行例では HBV DNA 量が上昇した時点でアデフォビルを開始する。
6. 肝硬変例および肝細胞癌治療後の症例も、核酸アナログの治療を行う。

注意

1. HIV を合併している症例では、エンテカビルの使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるためエンテカビルは使用できない。
2. HBV DNA 量が低値で ALT 値が正常の例であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時には HBV DNA 量が増加して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である(免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎に対する診療ガイドライン参照)。(文献 1 より引用)

文 献

- 1) 熊田博光：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)、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、平成 19 年度総括・分担研究報告書、平成 20 年 3 月
- 2) Suzuki F et al: Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 39: 969-974, 2004

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

日常診療に直結した最新治療年鑑

- 1065専門医が
1094疾患項目の治療の実際を紹介
- 本文各項目はすべて新執筆者により毎年全面新訂
- “今日の”医学とともに積み重ねた信頼と実績

医学書院

④ 再治療例

IFN 治療を受けてウイルス排除ができなかった場合には、最もウイルス排除力が高いペグインターフェロン併用療法を行う。セログループ 1 HCV RNA 量例では A. の 48 週間の治療を行い、それ以外の症例では 24 週間の治療を行う。

⑤ 単独長期療法

治療を行ってもウイルス排除が得られない若年者、高齢者や心疾患のためリバビリンが処方できない場合には、IFN の単独長期療法を行う。これはウイルスの活動性を低下させて ALT 値を正常化し、肝硬変や肝癌への移行を抑止する目的である。投与期間の制限が撤廃されている。従来型 IFN のみならず α フェトプロテインを低下させることも重要な目的である。従来型 IFN は自己抗体陽性化されている。

⑥ 併用療法 下記の 1), 2) いずれかを用いる。

- 1) ペグインターフェロン α-2b 1800 μg/回 1 回/1 週間 24 週間またはペグインターフェロン α-2a 1800 μg/回 1 回/2 週間 48 週間療法
- 2) ペグインターフェロン α-2b 1800 μg/回 1 回/1 週間 24 週間療法
- 3) ペグインターフェロン α-2b 1800 μg/回 1 回/1 週間 24 週間療法 + リバビリン 1500 mg/回 2 回/1 週間 24 週間療法
- 4) ペグインターフェロン α-2b 1800 μg/回 1 回/1 週間 24 週間療法 + リバビリン 1500 mg/回 2 回/1 週間 48 週間療法

⑦ 肝保護療法

シタラオミノファーゲンシー ALT をできるだけ正常化して肝硬変や肝癌抑制を目的とする。従来型 IFN 投与してもウイルス排除が得られない場合を指す。ALT 値が 40 IU/L 以下でない場合には IFN 少量長期療法や高血の投与を行う。

⑧

シタラオミノファーゲンシー 100 mg/回 1 回/1 週間 10-14 週間療法。ALT が 40 IU/L 以上の場合、毎日投与して ALT を改善し、ウイルス抑制力に期待する。

⑨ テオキシコール酸 胆汁酸製剤であるが、肝臓に作用する。ALT 値の改善がみられる。従来型 IFN 投与で効果が十分でない場合には 900 mg/回 2 回/1 週間 24 週間療法を行う。

⑩

シタラオミノファーゲンシー 100 mg/回 1 回/1 週間 10-14 週間療法。

薬療指導・薬剤情報 (高柳和伸)

B 型慢性肝炎にインターフェロンが処方される場合

フルエンザ様症状は投与初期にほとんどの

人に現れる副作用である。非ステロイド性抗炎症薬で対処する。

- ・抑うつや自殺企図が現れることあり、初期症状（寝つきがわるい、体がたるい、いらいらする、いつもと違って気分が沈む、表情に変化がなくなった、言葉が少なくなったなど）に気づいた場合にはすぐに医師に相談・受診するように患者および家族に指導する。

B 型慢性肝炎にラミブジンが処方される場合

- ・主に腎排泄される薬剤であり、腎機能の低下した患者にはその程度に応じた投与量調節が必要に注意する。
- ・HIV に重複感染している患者に投与する場合には、HIV の耐性化を防止するため HIV 感染症に対する用量 (300 mg) で投与する必要がある。
- ・服薬を中止するとウイルスが再増殖し肝炎が重症化する場合があるので、自分の判断で服薬を中止することのないよう指導し、継続して服薬することの重要性を理解できるように指導する。

C 型慢性肝炎にリバビリンが処方される場合

- ・好発する貧血の初期症状（めまい、ふらつき）、重大な副作用である脳出血の初期症状（頭痛、しびれなど）が現れた場合には主治医に連絡・受診するように指導する。

C 型慢性肝炎にペグインターフェロンが処方される場合

- ・上記のインターフェロンの副作用に加えて血小板減少の初期症状（思い当たる理由なしにあざができる、歯ぐきから出血する、鼻血がでる、血がとまりにくいなど）が現れた場合にはすぐに医師に相談・受診するように指導する。

肝硬変

liver cirrhosis

森脇久隆 岐阜大学大学院教授・第 1 内科

A. 病態

肝硬変は反復・持続する炎症の結果、肝臓が肉眼病理学的には肝萎縮と結節形成をきたし、また、顕微鏡病理学的には肝小葉構造の改変（線維隔壁による偽小葉の形成）をきたした状態をいう。成因は C 型肝炎ウイルスが約 70%、B 型肝炎ウイルスが約 10%、アルコール性が約 10%、自己免疫性が約 5% で、最近では非アルコール性脂肪性肝炎（生活習慣病）に起因する肝硬変が増加している。

2009 年版

400 8. 肝・胆・脾疾患

病態は肝萎縮による機能的肝細胞量の減少と、肝線維化（硬化）による門脈圧亢進症から形成され、肝予備能の低下として現れる。肝予備能が代償期の間は自他覚症状を認めないが、非代償期に入ると黄疸、腹水・浮腫、肝性脳症、出血傾向などの肝不全症状をきたす。

B. 診断

肝炎歴・家族歴と肝萎縮・脾腫、クモ状血管腫・手掌紅斑などの身体所見を肝硬変診断の手かりとし、肝不全症状の有無で代償期、非代償期を鑑別する。

肝硬変の確定診断は腹腔鏡による結節肝の確認、肝生検による線維化ステージF4の確認で行う。CT、MRI、超音波断層法など画像診断における肝萎縮・肝表面の凹凸不整、脾腫、門脈拡張などの所見からも診断できる。血液検査上はAST>ALT、低アルブミン血症、A/G比の低下、ZTT・TTTの上昇、凝固因子の低下、血小板減少、ICG R15の上昇が特徴である。非代償期には血清ビリルビン、アンモニアの上昇をきたす。

治療方針

肝硬変を適応とする抗ウイルス療法が可能となり、一部の症例では肝線維化・肝萎縮の回復が可能である。その他の症例については炎症の沈静化に努め、肝病態の進展・肝予備能の低下を防ぐ、さらに肝癌を含む合併症の早期発見を目的として、定期的な画像診断・血液検査を行う。

A. 一般の治療

規則正しい生活を心がけ、便秘、過労を避ける。代償期には特段の生活制限は不要である。食事は日本病態栄養学会ガイドラインに従い25-30 kcal/kg（標準体重）/日、蛋白1.5 g/kg/日、脂肪エネルギー比20-25%とする（管理栄養士による指導が望ましい）。塩分は浮腫・腹水がある場合、5-7 g/日に制限する。運動は30分程度の散歩などを1日2回行わせる。安静は食後30分で十分である。

血清ALT、ASTが高い場合（40 IU/L超）には肝保護療法を行う。可及的低値（できれば正常範囲内）に維持することを目指す。

〔処方例〕 下記のいずれか、もしくは適宜併用する。

- 1) ウルソ酸 100 mg・3-6錠/分3 毎食後
- 2) 強力ネオミノファーゲンシー液 20 mL・1回 10-100 mL 週2-5回 静注

B. 原因療法

適応症例では肝硬変自体の改善が期待できるので、積極的に適応を検討する。C型慢性肝炎ではセログループ1の低ウイルス量例とセログループ

1以外の症例に天然型インターフェロンβを特に血小板減少には注意する。B型慢性肝炎、HBV-DNAが陽性の症例にエンテカビル。

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) エンテカビル 1回300 mg・1-2錠/分1 毎食後
経口経管または静注、通服、投薬期間1-2週間、1日300 mg/日、次の5日間1日300 mg/日、以後1日300 mg/日 通服して4週間、以後1日300 mg/日 通服して4週間
- 2) バラシクリート錠 95 mg・1錠/分1 毎食後

C. 肝予備能改善のための治療

1. 低アルブミン血症 低アルブミン血症（栄養状態）を有する患者（血清アルブミン3.5 g/dL以下）では分岐鎖アミノ酸類投与を行う。血清アルブミン濃度の上昇に伴い、臨床症状が軽減し、長期的には生活の無症状生存率の改善が期待できる。

〔処方例〕

- 1) エネルギートン 3包 分3 毎食後、2-3包/分3 毎食後
血清アルブミン濃度が回復まで増えるまで、1朝1包、夜間2包、投与を試みる。

2. エネルギー代謝異常 エネルギー代謝異常を有する患者では、肝不全用経腸栄養剤を用いる。夜間（late evening snack）が推奨される。エネルギー代謝異常は通常体重から3 kg以上のやせ、前部皮下脂肪厚の減少で診断する。QOLの改善が期待できる。

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- 1) エネルギートン HN散 50 g/包 1包/分3 毎食後
- 2) エネルギートン HN散 80 g/包 1包/分1 毎食後

D. 合併症の治療

1. 腹水・浮腫を有する場合 アルダクト、第1選択、ラシックス錠を第2選択とする。時には両剤を併用する場合が多い。

〔処方例〕 下記のいずれか、または併用する。

- 1) エスカルミン A錠 25 mg・1-2錠/分1 毎食後
- 2) ラシックス錠 40 mg・1錠/分1 毎食後

2. 血清アルブミン濃度が2.5 g/dL以下の場合はアルブミン製剤の適応がある。

〔処方例〕

- 1) エスカルミン 1回50 mL・1日1回 静注

3. 特発性細菌性腹膜炎 予後不良の合併症。腹水穿刺により早期に診断し、empiricで抗菌薬投与を開始する。原因菌はグラム陰性菌が多い。

4. 肝腎症候群 やはり予後不良の合併症。

ある。非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬などが誘因となる場合があるので、使用時に注意が必要である。また利尿薬による排尿や腹水排泄が多くなる場合にも肝腎症候群を惹起することがある。

⇒ 391 頁)、門脈圧亢進症・食道胃静脈曲张 (⇒ 391 頁) はそれぞれの項を参照のこと。

治療

⇒ 412 頁) を参照のこと。

患者説明のポイント

⇒ 412 頁) まできたような過度の安静は必要ないこと、安静を要する (1 回 30 分、1 日 2 回程度の散歩) などの指導を要する。

⇒ 412 頁) に体重 (浮腫・腹水) や尿色の変化、食欲不振、倦怠感、非代償化を早期にとらえる。

⇒ 412 頁) 発見を目的とした 3 か月ごとの定期検査を受けること (⇒ 412 頁) が重要であることを十分説明する。

看護・介護のポイント

⇒ 412 頁) 代償化の誘因として最も重要であるの、体重増加をチェックすること。ラクツマ (⇒ 391 頁) 使用例 2-3 回の軟便までむしろ許容する。

NAFLD

non-alcoholic fatty liver disease

診療科目 内科 消化器内科

概要

定義

⇒ 412 頁) 十分な飲酒歴がないにもかかわらず、肝臓に脂肪が蓄積している状態を指す。これはアルコール性肝障害に類似しており、非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) と呼ばれる。内臓脂肪性肥満や糖尿病、高脂血症、高血圧、インスリン抵抗性を背景とする。肝臓に脂肪が蓄積することによって、肝細胞における脂肪酸の酸化が阻害され、脂肪組織から放出された脂肪酸が肝臓に蓄積される。脂肪組織から放出された脂肪酸をはじめとする炎症性サイトカインの増加により、肝臓に炎症作用を示すサイトカインのアンバランスが生じ、肝臓の酸化に伴う酸化ストレスが肝臓に蓄積すると想定されている。

⇒ 412 頁) 肝臓に脂肪が蓄積することによって、肝臓に炎症作用を示すサイトカインのアンバランスが生じ、肝臓の酸化に伴う酸化ストレスが肝臓に蓄積すると想定されている。

B. 重症度の判定

NAFLD の重症度は病理所見を基に、活動性と病期で示される。活動性を決定する因子としては脂肪滴を有する肝細胞の割合、炎症性細胞浸潤の程度、肝細胞の風船様変性の程度を挙げることができる。他方、病期は肝臓における線維化の程度を基に判定される。肝臓の病変が進展しやすい症例は、肝細胞の風船様変性や肝臓に線維化を認める NASH (non-alcoholic steatohepatitis, 非アルコール性脂肪肝炎) で、NAFLD の約 1 割を占める。

C. 診断

日常の診療では、脂肪肝を伴う肝機能異常を認める症例であって、ウイルス性肝障害や薬物性肝障害、清酒 1 合/日あるいはビール大瓶 1 本/日以上での飲酒歴、ウイルソン病やヘモクロマトーシスなどの代謝性肝疾患が除外できた症例を NAFLD として取り扱うことができる。脂肪肝の診断は腹部超音波検査や CT で脂肪肝の存在診断を行うことが多い。NAFLD はすでに検診受診者の 14% を占め、NASH は検診受診者の 1% 程度と推定される。

治療方針

治療としては減量が最も重要である。Harris-Benedict の式を用いた基礎エネルギー消費量を目処として、標準体重あたり 20-25 kcal/日の食事療法が望ましいが、1.5 kg/週以上の急激な体重減少は肝障害を増悪させる可能性もある。NASH では酸化ストレスが肝細胞障害の誘因とされるため、しばしば高血圧が行われる。末梢血 Hb は 11.0 g/dL 以上、血清アルブミンは 4.0 g/dL 以上に保つことを原則として 200-400 mL の高血圧を回復し、フェリチン値を 10 ng/mL 以下まで低下させると、多くの症例で AST や ALT 値の改善が期待できる。

NAFLD を適応症として薬物投与された薬剤はないが、NAFLD の 3/4 は高血圧、脂質異常、空腹時高血糖の少なくとも 1 つを示すメタボリックシンドロームあるいはその予備群なので、日常診療ではこれに対する介入が求められる。また、高度の肥満症例、ことに遺伝性肥満症では上記の内科的治療法の効果が不十分となりやすく、胃のバンディングなどの外科的治療の適応を考慮する必要がある。

A. 高血圧合併例

処方例

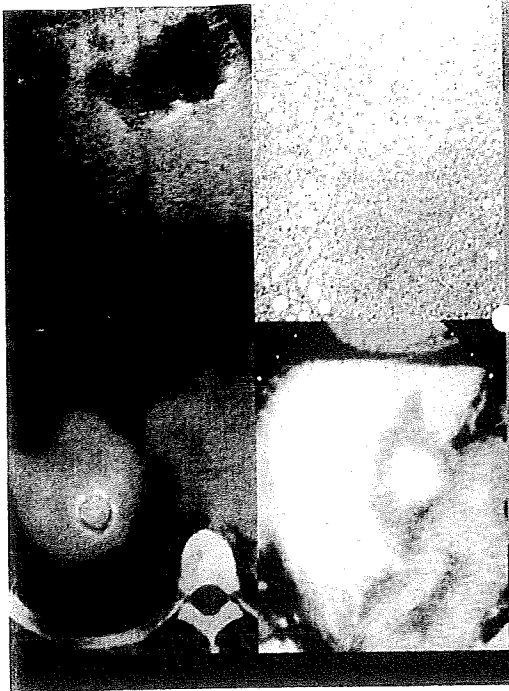
カシメドール錠 5・10mg 1 錠 1 回食後

B. 脂質異常合併例

処方例

ベサトール SR錠 200mg 2 錠 1 回食後

またはベサトール錠 1・2mg 1 錠 1 回食後



山形大学教授 河田純男

編集

熊本大学教授 佐々木 裕

現場の疑問に答える

肝臓病診療 Q&A

中外医学社

Question

腹水発症のメカニズムはどこまでわかっているのか？

Key point

- 腹水は肝不全の3大徴候の1つである。
- 腹水発症のメカニズムには全身性循環因子、肝性因子、腎性因子が複合的に関与する。
- 現在では全身性循環因子→腎性因子→肝性因子の順とする見方が有力である。
- さらに詳細な機序について underfilling 説, overflow 説, peripheral arterial vasodilatation 説がある。

腹水は黄疸、肝性脳症と並んで肝不全の3大徴候をなし、たとえば肝硬変では自然経過中およそ7%の年率で出現する¹⁾。その成因には全身性循環因子、肝性因子、腎性因子が複合的に関与し、さらに詳細なメカニズムについては underfilling 説, overflow 説, peripheral arterial vasodilatation 説がある^{2,3)}。現在では全身性循環因子 (peripheral arterial vasodilatation による循環血液量の増加, 有効循環血液量の減少)→腎性因子 (Na, 水の再吸収亢進)→門脈領域における overflow による腹水の生成→全身循環系の underfilling による腎 Na, 水再吸収の一層の亢進, という順に働くとの見方が有力であり、以下この順序にそって概説する。

① 腹水発症における全身性循環因子の役割

肝硬変の循環動態は末梢血管抵抗の低下と心拍出量の増加を特徴とする。この原因はおそらくエストロゲンなど血管拡張性ホルモンの肝における分解遅延と考えられ、末梢循環系では血管が拡張 (血管抵抗が低下) するとともに、皮膚、筋肉ほか諸臓器で動静脈吻合が形成される (代表的な皮膚徴候がくも状血管腫 vascular spider である)。これらの結果、末梢血液のかかなりの部分が実際には拡張した血管と動静脈吻合に分布し、有効循環血液量はむしろ減少することになる。

② 腹水発症における腎性因子の役割

先に述べた機序で減少した有効循環血液量を補填するため、腎での Na, 水再吸収亢進が惹起される。特に非代償性肝硬変では毛細血管の拡張、動静脈吻合の開大による末梢血管抵抗の低下と、腎糸球体濾過値・尿中 Na 排泄量の低下がよく並行するという臨床的観察がある。この際、交感神経系の亢進、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進、抗利尿ホルモンの上昇も関与する。再吸収された水、Na は今度は体循環・門脈循環に過剰の負荷として働き、肝・門脈から腹水

が生成されるに至る（下記）。

③ 腹水発症における肝性因子の役割

主要な肝性因子は肝線維化による門脈圧亢進と蛋白合成低下による低アルブミン血症である。

肝線維化による門脈血管抵抗の絶対的上昇と、門脈血流における水・Na 過剰負荷（前述）が相俟って、門脈圧（静水圧：血管から外へ水を押し出す圧）上昇がもたらされる。さらに低アルブミン血症のため血漿膠質浸透圧（血管内へ水を引入れる圧）が低下し、相対的に門脈圧が勝る結果、門脈から腹腔内へ水分の漏出が起これ、腹水が形成される（overflow 説）。

一方、門脈圧亢進自体も肝内でのリンパ液生成を促進するが、この生成量が肝リンパ管への再吸収量を上回ると、肝臓表面から腹腔内へリンパ液が漏出し、やはり腹水となる。

いったん腹水が生成され始めると、全身の循環血液量は絶対的に減少し（underfilling 説）、腎での Na、水再吸収をさらに亢進させるという悪循環に陥る。

④ 各メカニズムと治療との関連

以上に述べてきた腹水発症の原因、病態と、それぞれに対応する治療を表 1 にまとめる。

まず肝硬変が慢性肝疾患の完成した終末像で、それ自体の治療はできないという従来の観念を改める必要がある。特にわが国に多い B 型・C 型肝炎では一部とはいえインターフェロンの保険適応が認められ、B 型では核酸アナログも使用できる。血小板減少のためインターフェロンの使用は限定されるが、いずれの治療でも肝炎ウイルスを排除できた場合には、肝線維化が吸収され肝硬変からの回復が期待できる。肝硬変と肝不全の治療に当たって第 1 に検討すべきであろう⁴⁾。

表 1 肝硬変における腹水発症の原因、病態と治療

原因	病態	治療
全身性循環因子		
肝エストロゲン代謝障害	高エストロゲン血症	肝硬変の治療 ^{*1}
末梢血管拡張・シャント形成	有効循環血液量減少	
腎性因子		
水-Na 再吸収亢進 (レニン-アンジオテンシン- アルドステロン系亢進)		利尿薬 ^{*2}
肝性因子		
門脈圧亢進	門脈静水圧の上昇 肝内リンパ液生成亢進	TIPS ^{*3}
低アルブミン血症	血漿膠質浸透圧低下	分枝鎖アミノ酸

^{*1} インターフェロン（B 型、C 型）、核酸アナログ（B 型）が有効な症例があるので、積極的に適応を検討すること。

^{*2} 第 1 選択は抗アルドステロン薬、第 2 選択はループ利尿薬であるが実際には併用されることが多い。

^{*3} trans-jugular intrahepatic portal-systemic shunt

表 2 難治性腹水の定義⁵⁾

難治性腹水 (refractory ascites)
治療により十分に除去できない、もしくは穿刺排液後、早期の再貯留が予防不可能な腹水をいう。
分 類
利尿薬抵抗性腹水 (diuretic-resistant ascites)
Na 制限や強力な利尿薬治療に反応しない腹水。
利尿薬不耐性腹水 (diuretic-intractable ascites)
副作用のため必要な量の利尿薬を使用できない腹水。

腎性因子に対する治療は、亢進したレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を抑制する利尿薬、すなわち抗アルドステロン薬が第 1 選択となり、ループ利尿薬は第 2 となる。ただし実際には両者が併用されることが少なくない。

門脈圧そのものを下げる目的では trans-jugular intrahepatic portal-systemic shunt (TIPS) が適応できる場合がある。なお薬剤としては β 遮断薬などがあるが、末梢血管拡張を助長するので腹水治療には推奨できない (食道静脈瘤などには適応できる症例がある)。

低アルブミン血症には分枝鎖アミノ酸製剤 (顆粒、経腸栄養剤) が有効であるが、いずれの製剤も実際に血清アルブミンが上昇するまで 1～2 カ月を要する。また血清アルブミン濃度が 2.5 g/dl 以下の場合にはアルブミン製剤輸液の適応がある。

なお進行した肝硬変では、以上の治療を総合的に施行しても腹水が減少しない場合をしばしば経験する (治療抵抗性腹水、表 2 参照)。このような症例では腹水の穿刺・排液を行わざるを得ない。1 回排液量は原則として 1 l 以内とするが、すぐに再貯留をきたしやすぐ、さらに大量かつ頻回の排液を要する場合も少なくない。

おわりに

肝硬変における腹水発症のメカニズムについて、現在の理解とそれに基づいた治療を概説した。ただしメカニズムが完全に解明されたとはいいがたく、今後一層の究明が期待される。

文献

- 1) 森脇久隆. 肝不全・肝性脳症. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第 9 版. 東京: 朝倉書店; 2007 p.933-6.
- 2) 福井 伸. 肝硬変腹水の病態と治療—最近の進歩—. 肝臓. 1999; 40: 113-27.
- 3) 白木 亮, 他. 肝性浮腫. 総合臨床. 2006; 55: 2631-5.
- 4) 森脇久隆. 肝性脳症. 日消誌. 2007; 104: 352-6.
- 5) Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996; 23: 164-76.

〈森脇久隆〉

Question

2

肝腎症候群のメカニズムはどこまで
わかっているのか？

Key point

- 肝腎症候群は重症肝疾患（劇症肝炎、非代償性肝硬変など）に合併する急性腎不全である。
- 経過は急性かつ進行性で、予後も不良である。
- 病態は腎皮質部の機能的虚血（腎血管収縮）で、特異的な病理学的変化はない。
- 腎血管収縮には多因子が関与し、単一のメカニズムは確立されていない。

肝腎症候群は当初、閉塞性黄疸の合併症として報告されたが、現在では劇症肝炎、非代償性肝硬変など重症肝疾患を基礎として発症する急性腎不全と定義される¹⁾。一般に急性・進行性の経過をとり、予後は不良である。また病態は血管収縮による腎皮質部の虚血であるが、器質的な変化を欠き、機能性の疾患と考えられる。以下、肝腎症候群の原因疾患、病態、治療について概説する。

① 肝腎症候群の原因疾患と病型

肝腎症候群の代表的な原因疾患は肝硬変と劇症肝炎であり、合併頻度はそれぞれ 9 ～ 11 %、21 ～ 59 % とされる²⁾。病型は急速に進行する 1 型と緩徐に進行する 2 型があり、両型は約 2 週間の臨床経過を境目として区分される。原因疾患との関係については、たとえば肝硬変で単に難治性腹水（定義は § 2-1. 腹水の項、98 頁参照）を有している場合には 2 型を発症するが、特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP) まで合併した場合には 1 型の頻度が上昇する。

② 肝腎症候群の病態

前述のとおり肝腎症候群の病態は腎血管の収縮による腎皮質部の虚血である。腎血管収縮性の物質にはレニン-アンジオテンシン、エンドトキシン、エンドセリン、抗利尿ホルモンなど、拡張性の物質には酸化窒素 (NO)、プロスタグランジン、心房性 Na 利尿ペプチドなどがあるが（表 1）、重症肝疾患では両者とも上昇した上でバランスが取れている。このバランスが、大量消化管出血、SBP、腹水の大量排液、利尿薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬の不適切な使用、手術侵襲などを誘因として破綻し（表 2）、腎血管収縮性因子の作用が上回った場合、肝腎症候群の発症に至ると考えられている。最も理解しやすい機序は非ステロイド系消炎鎮痛薬によるもので、この薬剤はアラキドン酸から血管拡張性因子であるプロスタグランジンを合成する酵素（シクロオキシゲナーゼ）を阻害し、プロスタグランジンを低下させ、腎血管を収縮させる方向に働く。

表 1 主な腎血管収縮性物質と拡張性物質

腎血管収縮性物質
レニン, アンジオテンシン
エンドトキシン
エンドセリン
抗利尿ホルモン
腎血管拡張性物質
一酸化窒素 nitrogen oxide (NO)
プロスタグランジン
心房性 Na 利尿ペプチド

表 2 肝腎症候群の主な誘因

出血 (特に大量消化管出血)
特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP)
腹水の大量排液
薬剤 (利尿薬, 非ステロイド系消炎鎮痛薬) の不適切な使用
手術侵襲

③ 肝腎症候群の治療

機能的な腎不全であり, たとえば原因疾患に対して肝移植を施行できた場合には根治する。ただし一般臨床の場で, 特に肝硬変が基礎疾患である場合には肝移植も容易ではなく, 前項で記した誘因, すなわち大量消化管出血, SBP, 腹水の大量排液, 利尿薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬の不適切な使用, 手術侵襲などを極力予防あるいは排除するよう心掛ける。またいったん SBP を発症したり大量消化管出血をきたした場合には, 速やかに治療を行う。

腎不全自体の治療には, 劇症肝炎が基礎疾患の場合には持続的血液濾過透析の適応がある。肝硬変が基礎にある症例ではアルブミンによる循環血漿量の維持と利尿薬の併用などを行うが, 予後は不良である。

おわりに

肝腎症候群は繰り返し述べたとおり機能性疾患であり, 何より誘因を排除して発症を予防することに留意する。基礎疾患が劇症肝炎の場合には肝移植を適応とするが, 肝硬変に合併した症例では治療抵抗性で, 予後も不良である。

文献

- 1) Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996; 23: 164-76.
- 2) 福井 博. 肝腎症候群. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第 9 版. 東京: 朝倉書店; 2007. p.936-8.

〈森脇久隆〉

Question

3

肝性脳症の原因はどこまで
わかっているのか？

Key point

- 肝性脳症は肝不全の3大徴候の1つである。
- 肝性脳症の原因疾患は劇症肝炎と肝硬変が代表である。
- 肝性脳症惹起因子にはアンモニアの他、オリトパミン、低級脂酸などがある。

劇症肝炎や非代償性肝硬変など重篤な肝障害が原因となって発症する意識障害が肝性脳症（肝性昏睡）である（表1）¹⁾。肝臓は物質合成・貯蔵・代謝（解毒）など多彩な機能を有するが、これらのうち代謝（解毒）能の障害から体内で特定の物質が増加し、中枢神経機能が阻害され意識障害をきたす。またこのような物質を肝性脳症惹起因子とよぶ。

① 肝性脳症惹起因子

代表的な肝性脳症惹起因子はアンモニアであり、その他オクトパミン、低級脂酸などがある。いずれも腸内細菌によって産生され、腸管壁から吸収される物質である点が、治療・予防対策を考えるうえで重要である²⁾。

また血中アミノ酸濃度のインバランスも脳症を誘発する。個々のアミノ酸自体が意識障害をきたすものではないが、血中分枝鎖アミノ酸（バリン、イソロイシン、ロイシン）の低下と芳香族アミ

表1 肝性脳症の原因となる疾患とその治療

肝性脳症の原因	代表的な疾患	治療
機能的肝細胞量の絶対的減少 (全機能の減少)	劇症肝炎	人工肝補助 肝移植
(一部の機能の欠落)	高シトルリン血症	肝移植
機能的肝細胞量の相対的減少 (肝細胞数の減少)	慢性肝炎・肝硬変	原因疾患の治療*1
(門脈血流の低下)	肝硬変・特発性門脈圧亢進症	シャント閉塞*2

*1 インターフェロンや核酸アナログによるウイルス排除、抗肝炎薬による炎症の沈静により、機能的肝細胞量の回復が期待できる。

*2 外科手術やIVR (interventional radiology)、たとえばBOTO (balloon-occluded retrograde transcatheter obliteration) などにより、肝に流入する門脈血流量の回復が期待できる。

ノ酸（チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン）の上昇が血液・脳関門を越えて中枢神経系に影響し、引き続いて起こる脳内モノアミン（セロトニン）代謝の異常が意識障害を誘発する。なお〔バリン＋イソロイシン＋ロイシン〕と〔チロシン＋フェニルアラニン〕のモル比をフィッシャー比とよび、特に肝硬変を基礎疾患とする肝不全・肝性脳症の有力な臨床検査指標である。

② 肝性脳症惹起因子が増加する病態

表2に示すように、腸内細菌による産生増加と肝臓での代謝障害が関与する。アンモニアを例として以下に解説する。

アンモニアは腸内に滞留した窒素化合物を原料として腸内細菌によって産生される。特に *C. difficile* や *M. morgani* の産生能が高いと報告されている²⁾。腸内の窒素化合物が増加する原因としては、消化管出血（血液中の蛋白・アミノ酸）と便秘が代表といえる。また肝硬変では腸管運動が減弱する場合が多く、滞留時間の延長ひいてはアンモニア吸収時間の延長にもつながる。吸収されたアンモニアは門脈から肝臓を経由して体循環に流入する。

アンモニアは主に肝臓の尿素サイクルで代謝されるが、肝硬変では肝萎縮と門脈・体循環シャントのため肝臓自体での解毒が減弱し、高濃度のアンモニアがそのまま中枢神経系に到達、意識障害を惹起することになる。なお肝臓以外のアンモニア代謝系としては骨格筋でグルタミン酸からグルタミンを合成する際、アンモニアを1分子取り込むという経路がある。

③ 治療との関連

脳症惹起因子が増加する病態を制御すること自体が肝性脳症の治療となる（表2）。

まず腸内の窒素化合物が増加しないよう消化管出血対策を講じる。出血の治療のみでなく、特にリスクの高い食道・胃静脈瘤を予防的に治療しておくこと（内視鏡的結紮術）が重要である。また便秘は窒素化合物の腸内滞留時間を長くし、アンモニア吸収の亢進につながる。たとえばラクツロースなど合成二糖類を投与し、若干下痢気味（1日2～3行）に維持するほうが望ましい。ま

表2 肝性脳症の病態と対応する治療

肝性脳症の病態	代表的な疾患	治療
腸内細菌による脳症惹起因子産生		
窒素源*の制御	肝硬変	消化管出血対策 便秘薬
アンモニア吸収の抑制	肝硬変	合成二糖類
腸内細菌叢の制御	肝硬変	合成二糖類 難吸収性抗菌薬 乳酸菌製剤
脳症惹起因子（アンモニア）の解毒		
骨格筋での代謝促進	肝硬変・高シトルリン血症	分枝鎖アミノ酸

* 窒素化合物（蛋白、アミノ酸）がアンモニア産生の原料となる。なお蛋白制限食は窒素不耐症のみが対象となる。