

REFERENCES

- Assy, N., Z. Hochberg, R. Enat, et al. 1998. Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding protein-3 in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 43:1317–1321.
- Atalay, B. G., C. Yagmur, T. Z. Nursal, et al. 2008. Use of subjective global assessment and clinical outcomes in critically ill geriatric patients receiving nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32:454–459.
- Azuma, Y., M. Maekawa, Y. Kuwabara, et al. 1989. Determination of branched-chain amino acid and tyrosine in serum of patients with various hepatic diseases and its clinical usefulness. *Clin Chem* 35:1399–1403.
- Bahr, M. J., K. H. Boeker, M. P. Manns, et al. 2008. Decreased hepatic RBP4 secretion is correlated with reduced hepatic glucose production but not associated with insulin resistance in patients with liver cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:1–22. <http://www.blackwell-synergy.com/loi/cen.pdf>.
- Bahr, M. J., J. Ockenga, K. H. W. Böker, et al. 2006. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated but not with insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 29:E199–E206.
- Brose, L. 1990. Prealbumin as a marker of nutritional status. *J Burn Care Rehab* 11:372–375.
- Cabre, E., and M. A. Gassull. 2005. Nutrition in liver cirrhosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:545–551.
- Calamita, A., I. Dichi, S. J. Papini-Berto, et al. 1997. Plasma levels of transthyretin and retinol-binding protein in Child-A cirrhotic patients in relation to protein-calorie status and plasma amino acids, zinc, vitamin A and plasma thyroid hormones. *Arq Gastroenterol* 34:139–147.
- Campillo, B., J. P. Richardet, E. Scherman, et al. 2003. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: Results of a prospective study. *Nutrition* 19:515–521.
- Campillo, B., E. Sherman, J. P. Richardet, et al. 2001. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: Relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr* 55:980–988.
- Caregato, L., F. Alberino, P. Amodio, et al. 1996. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 63:602–609.
- Cummings, D. E., D. S. Weigle, S. Frayo, et al. 2003. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New Engl J Med* 346:1623–1630.
- Devakonda, A., L. George, S. Raoof, et al. 2008. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clin Biochem* 41:1126–1130.
- Din, X., N. K. Saxena, S. Lin, et al. 2005. The role of leptin and adiponectin: A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 166:1655–1699.
- Fischer, J. E., H. M. Rosen, A. M. Ebeid, et al. 1976. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy. *Surgery* 80:77–91.
- Fukushima, H., Y. Miwa, M. Shiraki, et al. 2007. Oral branched-chain amino acid supplementation improves the oxidized/reduced albumin ratio in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 37:765–70.
- Gabay, C., and I. Kushner. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448–454.
- Graham, T. E., Q. Yang, M. Bluher, et al. 2006. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 354:2552–2563.
- Guglielmi, F. W., C. P. Panella, A. Buda, et al. 2005. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicenter prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 37:681–688.

- Hara, K., M. Horikoshi, T. Yamauchi, et al. 2006. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29:1357–1362.
- Johnson, A. M. 1999. Low levels of plasma proteins malnutrition or inflammation? *Clin Chem Lab Med* 37:91–96.
- Jonsson, J. R., A. R. Moschen, I. J. Hickman, et al. 2005. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43:929–936.
- Kadowaki, T., and T. Yamauchi. 2005. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439–451.
- Kakizaki, S., N. Sohara, Y. Yamazaki, et al. 2008. Elevated plasma resistin concentrations in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 23:73–77.
- Kalaitzakis, E., I. Bosaeus, L. Ohman, et al. 2007. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: Correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 85:808–815.
- Kalender, B., B. Mutlu, M. Ersöz, et al. 2002. The effects of acute phase proteins on serum albumin, transferrin and haemoglobin in haemodialysis patients. *Int J Clin Pract* 56:505–508.
- Kawakami, A., K. Kubota, N. Yamada, et al. 2006. Identification and characterization of oxidized human serum albumin. A slight structural change impairs its ligand-binding and anti-oxidant functions. *FEBS J* 273:3346–3357.
- Kojima, M., H. Hosoda, Y. Date, et al. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656–660.
- Liu, C. J., P. J. Chen, Y. M. Jeng, et al. 2005. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histological features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43:235–242.
- Madden, A. M., and M. Y. Morgan. 1999. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predict. *Hepatology* 30:655–664.
- Marchesini, G., N. Villanova, G. Bianchi, et al. 2004. Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2136–2141.
- McCullough, A. J., E. Bugianesi, G. Marchesini, et al. 1998. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 115:947–953.
- Morgan, M. Y., and K. W. Heaton. 2008. Nutrition, the liver, and gallstones. 2000. In *Human Nutrition and Dietetics*, ed. J. S. Garrow, W. P. T. Janes, and A. Ralph. London: Churchill Livingstone, pp. 575–603.
- Morgan, M. Y., J. P. Milsom, and S. Sherlock. 1978. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease. *Gut* 19:1068–1073.
- Moriwaki, H., Y. Miwa, M. Tajika, et al. 2004. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun* 313:405–409.
- Moriya, K., K. Nakagawa, T. Santa, et al. 2001. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 61:4365–4370.
- Nakazato, M., N. Murakami, Y. Date, et al. 2001. A role of ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409:194–198.
- Nwokolo, C. U., D. A. Freshwater, P. O'Hare, et al. 2003. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 52:637–640.
- Onodera, K., A. Kato, and K. Suzuki. 2001. Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: Relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles. *Hepatol Res* 21:205–212.
- Peng, S., L. D. Plank, J. L. McCall, et al. 2007. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: A comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 85:1257–1266.
- Petit, J. M., A. Minello, V. Jooste, et al. 2005. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2240–2243.

- Pugh, R. N. H., I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, et al. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60:646–649.
- Quinlan, G. J., G. S. Martin, and T. W. Evans. 2005. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 41:1211–1219.
- Riggio, O., S. Angeloni, L. Ciuffa, et al. 2003. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr* 22:553–559.
- Roongpisuthipong, C., A. Sobhonslidsuk, K. Nantiruj, et al. 2001. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition* 17:761–765.
- Schere, P. E., S. Williams, M. Fogliano, et al. 1995. Novel serum protein similar to Clq produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270:26746–26749.
- Sohara, N., H. Takagi, S. Kakizaki, et al. 2004. Elevated plasma adiponectin concentrations in patients with liver cirrhosis correlate with plasma insulin levels. *Liver Int* 25:28–32.
- Suzuki, K., A. Kato, and M. Iwai. 2004. Branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 30S:S25–S29.
- Suzuki, T., K. Suzuki, K. Koizumi, et al. 2008. Measurement of serum branched-chain amino acid to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver disease. *Hepatol Res* 38:267–272.
- Tacke, F., G. Brabant, E. Kruck, et al. 2003. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 38:447–454.
- Tajika, M., M. Kato, H. Mohri, et al. 2002. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 18:229–234.
- Takahashi, T., A. Kato, K. Onodera, et al. 2006. Fasting plasma ghrelin levels reflect malnutrition state in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 24:117–123.
- Tietge, U. J., K. H. Boker, M. P. Manns, et al. 2004. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E82–E89.
- Tsiaousi, I. E., A. I. Hatzitolios, S. K. Trygonis, et al. 2008. Malnutrition in end stage liver disease: Recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 23:527–533.
- Wang, Z. V., and P. E. Scherer. 2007. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 51:8–14.
- Watanabe, A., S. Mastuzaki, H. Moriwaki, et al. 2004. Problem in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhosis. *Nutrition* 20:351–357.
- Weigle, D. S., T. R. Bukowski, D. C. Foster, et al. 1995. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the *ob/ob* mouse. *J Clin Invest* 96:2065–2070.
- Yagmur, E., R. Weiskirchen, A. M. Gressner, et al. 2007. Insulin resistance in liver cirrhosis is not associated with circulating retinol-binding protein 4. *Diabetes Care* 30:1168–1172.
- Yang, Q., T. E. Graham, N. Mody, et al. 2005. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436:356–362.
- Zhang, Y., R. Procna, M. Maffei, et al. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432.

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

C. IFN 再治療例

1 回 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強いペグ IFN とリバビリン併用療法を行う。セログループ 1 型・高 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。

D. IFN の単独長期療法

IFN 治療を行ってもウイルス排除が得られなかった場合や、高齢者や心疾患のためリバビリンが投与できない場合には、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 値を改善し、肝硬変や肝癌への移行を抑制する目的で投与する。投与期間の制限が撤廃されている。ALT の改善のみならず 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 は自己注射も認められている。

〔処方例〕 下記の 1), 2) いずれかを用いる。

1) 天然型 IFN- α

スミフェロン注 1 回 300 万単位 1 日 1 回 皮下注、またはオーアイエフ注 1 回 500 万単位 1 日 1 回 筋注 週 2-3 回 48 週間以上

2) 遺伝子組換え型 IFN- α

アドバフェロン注 1 回 900 万単位 1 日 1 回 皮下注 週 2-3 回 48 週間以上

3) ペガシス注 1 回 90 μ g 週 1 回 皮下注 48 週間以上

E. 肝庇護療法

1. 強力ネオミノファーゲンシー ALT をできるだけ低値に維持して肝硬変や肝癌抑制を目的とする治療である。IFN 投与してもウイルス排除が得られない場合の選択肢である。ALT 値が 40 IU/L 以下にならない場合には IFN 少量長期療法や瀉血の併用を考慮する。

〔処方例〕

強力ネオミノファーゲンシー注 1 回 40-100 mL 1 日 1 回 静注、連日投与して ALT が改善したら隔日投与に漸減する

2. ウルソデオキシコール酸 胆汁酸製剤であるが C 型慢性肝炎において ALT 値の改善がみられる。1 日 600 mg で効果が十分でない場合には 900 mg まで増量する。

〔処方例〕

ウルソ錠 (100 mg) 3-9 錠 分 3

服薬指導・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

・イン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があり、初期症状 (寝つきがわるい、体がだるい、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なことに注意する。

・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築 (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。

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がかりとし、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. 一般的治療

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）には肝底療法を行う。可及的低値（できれば正常範囲内）に維持することを目標とする。

〔R〕処方例 下記のいずれか、もしくは適宜併用する。

- 1) ウルソ錠（100 mg） 3-6錠 分3 毎食後
- 2) 強力ネオミノファーゲンシー注（20 mL） 1回 40-100 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型代償性肝硬変ではセログループ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を用いる。特に血小板減少には注意する。B型肝硬変ではHBV-DNAが陽性の症例にエンテカビルを用いる。

〔R〕処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) フェロン注 1回300万-600万IU 1日1回 点滴静注または静注。通常、最初の1週間は1日600万IU連日、次の5週間は1日300万IU連日、以後1日300万IU 週3回で継続
- 2) パラクルド錠（0.5 mg） 1錠 分1 空腹時

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（低蛋白栄養状態）を有する患者（血清アルブミン濃度が3.5 g/dL以下）では分岐鎖アミノ酸顆粒製剤を投与する。血清アルブミン濃度の上昇に伴い浮腫などの臨床症状が軽減し、長期的には生活の質（QOL）、無症状生存率の改善が期待できる。

〔R〕処方例

- 1) リーバクト顆粒 3包 分3 毎食後。2-3か月で血清アルブミン濃度の回復が得られない場合は、朝1包、就寝前2包の投与を試みる
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、肝不全用経腸栄養製剤を用いた夜食（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、上腕三頭筋部皮下脂肪厚の減少で診断する。QOLの改善が期待できる。

〔R〕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/包） 1包 分1 就寝前
- 2) ヘパン ED 散（80 g/包） 1包 分1 就寝前

D. 合併症の治療

1. 腹水・浮腫を有する場合 アルダクトン A 錠を第1選択、ラシックス錠を第2選択とするが、実際には両剤を併用するケースが多い。

〔R〕処方例 下記のいずれか、または併用する。

- 1) アルダクトン A 錠（25 mg） 1-2錠 分1-2 食後
 - 2) ラシックス錠（40 mg） 1錠 分1 朝食後
2. 血清アルブミン濃度が2.5 g/dL以下の場合 アルブミン製剤の適応がある。

〔R〕処方例

- 1) アルブミン注 1回50 mL 1日1回 点滴静注
3. 特発性細菌性腹膜炎 予後不良の合併症である。腹水穿刺により早期に診断し、empiric な経静脈的抗菌薬投与を開始する。原因菌はグラム陰性桿菌の場合が多い。
4. 肝腎症候群 やはり予後不良の合併症であり、

予防に努める。非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬（腎毒性）が誘因となる場合があるので、使用時には注意する。また利尿薬による排尿や腹水排液が多量となる場合にも肝腎症候群を惹起することがある。

肝性脳症（⇒391頁）、門脈圧亢進症・食道胃静脈瘤（⇒393頁）はそれぞれの項を参照のこと。

E. 肝移植

肝移植の項（⇒412頁）を参照のこと。

■患者説明のポイント

- ・従来いわれてきたような過度の安静は必要ないこと、むしろ運動（1回30分、1日2回程度の散歩）が望ましいことを指導する。
- ・自宅では特に体重（浮腫・腹水）や尿色の変化（濃染）に気をつけ、非代償化を早期にとらえる。
- ・肝臓の早期発見を目的とした3か月ごとの定期検査（画像診断）が重要であることを十分説明する。

■看護・介護のポイント

- ・便秘が非代償化の誘因として最も重要であるので、必ず便通の状態をチェックすること。ラクツロース〔肝性脳症の項（⇒391頁）参照〕使用例では1日2-3回の軟便までむしろ許容する。

NAFLD

non-alcoholic fatty liver disease

西原利治 高知大学准教授・消化器内科学

病態と診断

A. 病態

NAFLDは「明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、肝組織所見はアルコール性肝障害に類似しており」主に大滴性の脂肪沈着を特徴とする原因不明の慢性肝障害と定義される。内臓脂肪性肥満や脂肪肝を背景に発症する。インスリン抵抗性を背景とする高インスリン血症のために、肝細胞における脂肪酸合成が遷延する病態が特徴で、脂肪組織から放出されるTNF- α をはじめとする炎症性サイトカインの分泌増大と抗炎症作用を示すサイトカインのアンバランスや、脂肪酸の酸化に伴う酸化ストレスが肝細胞障害を惹起すると想定されている。

他方、急性妊娠脂肪肝やライ症候群などごく一部の脂肪肝では小脂肪滴が肝細胞にびまん性に検出される。これは全身のミトコンドリアが急性不全をきたした際に認められる肝臓の病変であり、上記の慢性疾患とは異なる。

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/日以上飲酒歴、ウィ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20-25kcal/日の食事療法が望ましいが、1.5kg/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、しばしば瀉血が行われる。末梢血Hbは11.0g/dL以上、血清アルブミンは4.0g/dL以上に保つことを原則として200-400mLの瀉血を反復し、フェリチン値を10ng/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を適応症として薬価収載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

オルメテック錠（5・10mg）1錠 分1 朝食後

B. 脂質異常合併例

Ⓡ 処方例

ベザトールSR錠（200mg）2錠 分2 朝・夕食後、またはリパロ錠（1・2mg）1錠 分1



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り、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概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く、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 博. 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、オロチン、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、その他オロチン、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ケースが多く，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め，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．

大腸内細菌叢を *C. difficile* や *M. morgani* から *Bifidobacterium* 主体に誘導する目的で、乳酸菌製剤（場合によっては難吸収性抗菌薬）が用いられる。

また前述した血漿アミノ酸インバランスを是正し、さらに骨格筋でのアンモニア代謝を促進する目的で、分枝鎖アミノ酸製剤を点滴（治療目的）あるいは経口投与（予防目的）する。

おわりに

肝性脳症の原因となる物質とそれが増加する病態、治療との関連について概説した。なお肝性脳症の治療については、表 1 に示すように原因疾患自体の治療、すなわち劇症肝炎であれば肝移植、肝硬変であっても抗ウイルス療法をまず考えるべき時代となってきたことを強調しておきたい。

■文獻

- 1) 森脇久隆. 肝性脳症の治療体系. 日消誌. 2007; 104: 352-6.
- 2) Ito Y, et al. Effect of lactulose on short-chain fatty acids and lactate production and on the growth of faecal flora, with special reference to *Clostridium*. J Med Microbiol. 1997; 46: 80-4.

〈森脇久隆〉

肝がん

社会保険下関厚生病院院長

沖田 極

編

日本赤十字社医療センター院長

幕内 雅敏

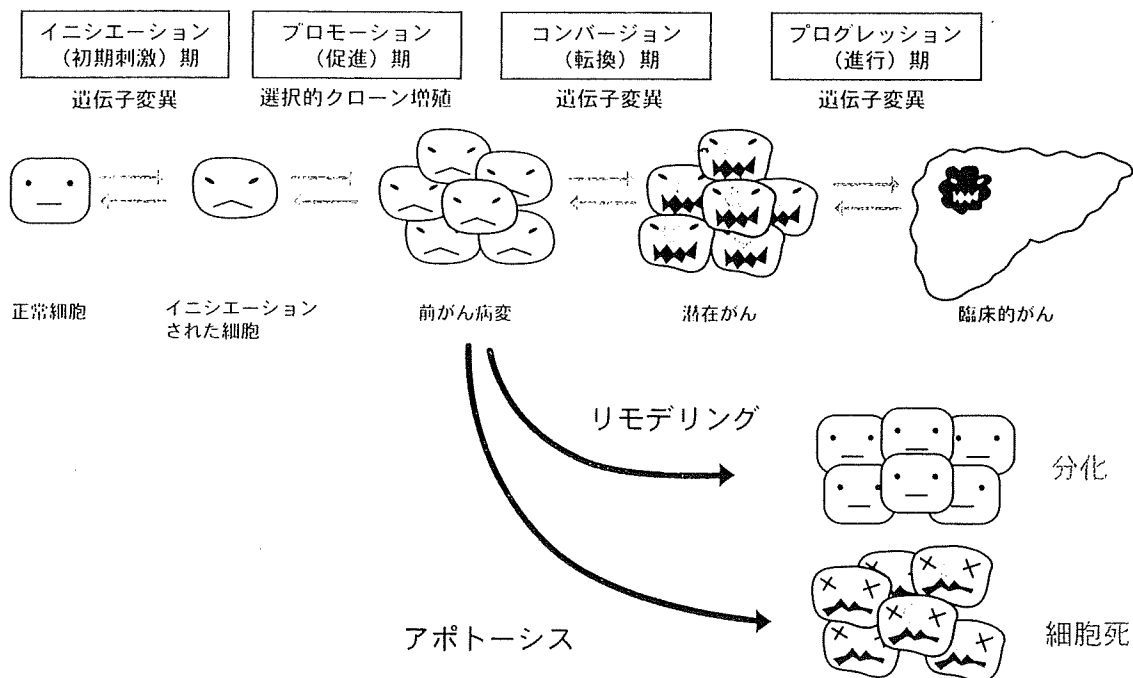
15. 肝がん治療の方向性 ~今後の治療法~

2) 予防的治療 ②クローン排除, レチノイド

クローン排除 (clonal deletion) とは

がんは肝がんに限らず、いくつかの段階を経て完成します。これを「多段階発がん」といい、肝がんではおよそ20年かかります。下図に示すとおり、途中には前がん段階の細胞などが存在し、それぞれの段階にある細胞の集まりをクローンと呼びます。何らかの手段でこのようなクローンを排除できると、そこから先には（図では右の方向へ）発がんが進行せず、がんの完成を予防できます。これがクローン排除です。

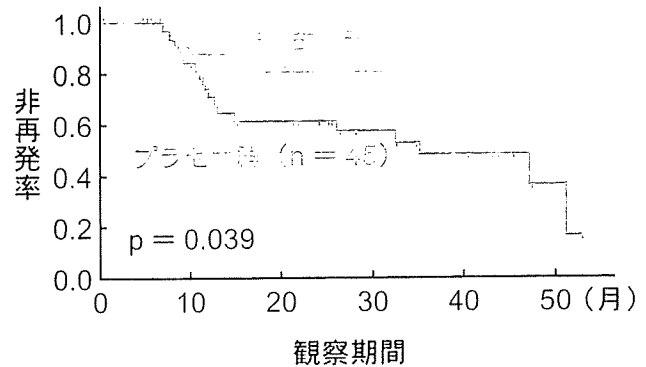
肝がんについては、レチノイドという薬が開発中です。レチノイドは前がん細胞を正常に戻し（分化）、あるいはそのまま自殺させる（アポトーシス）と考えられます。



(Moriwaki H : Int J Clin Oncol 7 : 27-31, 2002 を基に作成)

レチノイドの肝がん再発予防効果

肝がんの再発予防を目的とした、レチノイドの大規模臨床試験が現在進行中です。右図は、第Ⅱ相臨床試験の成績です。プラセボ群に比べ、レチノイドは初回治療後の肝がん再発リスクをおよそ3分の1に減らしました。

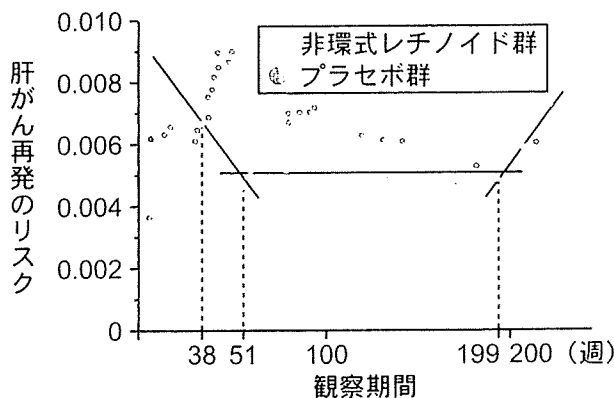


非環式レチノイドの肝がん再発予防効果

(Muto Y, Moriwaki H, et al : N Engl J Med 334 : 1561-1567, 1996 より改変引用)

レチノイドの有効期間

上記と同じく、第Ⅱ相臨床試験の成績を下図に示します。レチノイドを1年間服用した患者さんでは、その後3年間、肝がん再発のリスクが低減されましたが、4年目(途中、200週あたり)から再びリスクが上昇しました。現在進行中の臨床試験では、服用期間を2年としています。



肝がん再発予防における非環式レチノイドの有効期間

(Takai K, Moriwaki H, et al : Intervirology 48 : 39-45, 2005 より改変引用)

(森脇久隆)

消化器病学の進歩

—原点から未来への情報発信—

第94回日本消化器病学会総会記念誌

Ⅱ. 肝胆膵領域

編集 第94回日本消化器病学会総会会長 飯田 三雄

発行 財団法人 日本消化器病学会