

図 301-2 重症アルコール性肝炎に対するステロイド治療の短期生存率に及ぼす効果。3 件の研究における個々の成績をメタ分析した結果。実線：prednisolone、破線：プラセボ。(Mathurin et al より Elsevier Science の許可を得て引用)

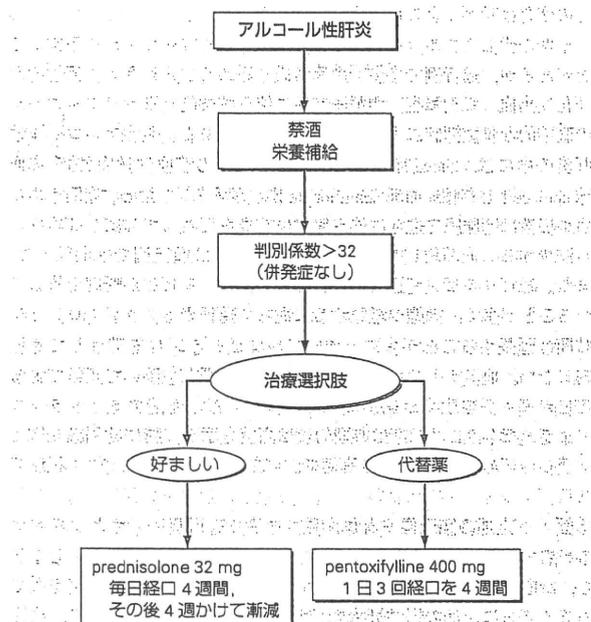


図 301-3 アルコール性肝炎の治療アルゴリズム。判別係数(本文参照) > 32 の重症アルコール性肝炎で消化管出血や感染症がなければ、ステロイド薬あるいは pentoxifylline を投与する。

プログラムの導入を、アルコール性肝疾患患者の管理の標準的な治療手順とすべきである。病状評価時および治療期間中は、栄養状態と心理社会的状態に注意を払う必要がある。これまでのデータより、アルコール性肝炎の発症機序にはサイトカイン放出と免疫学的作用による傷害の永続化が関与していることが示唆されるため、アルコール性肝炎の治療におけるステロイド薬の有効性の評価が詳細に行われた。重症アルコール性肝炎患者(判別係数 > 32)に対して、prednisolone 40 mg/日または prednisolone 32 mg/日の 4 週間投与を行い、その後投与量を減らした(図 301-2)。除外基準は、活動性消化管出血、敗血症、腎不全、膵炎とした。結果、重症アルコール性肝炎による脳症を伴う女性は、とりわけステロイド治療のよい適応があると考えられる。

アルコール性肝障害における TNF- α の発現とその受容体活性化に

ついての理解が進んだことで、重症アルコール性肝炎に対するステロイドに代わる薬物として TNF 阻害薬が研究されるようになった。非特異的な TNF 阻害薬 pentoxifylline による治療は、重症アルコール性肝炎において生存率の改善をもたらすことが最近証明された(図 301-3)。TNF に特異的な中和性モノクローナル抗体の予備試験は、感染に続発して死亡例が増えたため残念な結果に終わっている。手術死亡率が通常よりはるかに高く、移植後にふたたび飲酒習慣をもつようになる頻度が高いため、アルコール性肝炎患者は即時の肝移植の候補にはならない。アルコール性肝炎患者に移植を行うかどうかについては、一定の禁酒期間の後に再評価するべきである。

(小林光樹)

参考文献

- Akriviadis E et al: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 119:1637, 2000
- Bell H et al: Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: A 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 9: 858, 2004
- Levitsky J, Mailliard ME: Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 24:233, 2004
- Mathurin P et al: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 36:480, 2002
- Safdar K, Schiff ER: Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis* 24:305, 2004

302

Bruce R. Bacon

肝硬変とその合併症

肝硬変は組織病理学的な定義にもとづく病態であり、さまざまな臨床症候やときに致死的となりうる合併症を有する。従来は不可逆的なものと考えられていたが、原因を取り除くことにより線維化が改善する可能性があることが明らかとなってきた。C 型慢性肝炎治療がその代表であるが、ヘモクロマトーシスの治療成功例やアルコール性肝疾患の禁酒例では線維化の改善が認められる。

肝硬変の病理学的特徴は、成因にかかわらず線維化の進展による再生結節形成を伴う小葉構造の改竄であり、結果として肝細胞容積や肝細胞機能の低下や血流の変化をきたす。線維化は星細胞(伊東細胞)の活性化により誘導され、コラーゲンや他の細胞外マトリックスは増加する。

肝硬変の臨床像は形態学的変化にもとづいており、肝疾患の重症度を反映する。肝生検標本を評価する際には組織学的なグレードと病期を評価するが、慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変など、肝疾患の種類によって評価方法が異なる。進行した線維化とは、結節を伴う架橋形成線維(グレード 3)と肝硬変(グレード 4)をいうことが多い。肝予備能は患者によって異なることから、安定した代償性肝硬変か非代償性肝硬変かを鑑別する必要がある。合併症を有する患者や非代償性の患者は肝移植の適応と考えるべきである。肝硬変の合併症の多くは特異的な治療を必要とする。門脈圧亢進症は腹水や胃食道静脈瘤出血の原因となることから非代償性肝硬変の合併症として重要であり、逆にこれらが存在すれば非代償性肝硬変であることを意味する。肝細胞機能の低下は黄疸、血液凝固異常、低アルブミン血症をきたすとともに門脈-体循環型の肝性脳症の原因にもなる。これらの合併症が成因により異なることはないが、成因にもとづく分類は有用であり、アルコール性肝硬変、慢性ウイルス性肝炎による肝

表 302-1 肝硬変の原因

アルコール依存症	心臓性肝硬変
慢性ウイルス性肝炎	遺伝性代謝性肝疾患
B型肝炎	ヘモクロマトーシス
C型肝炎	Wilson病
自己免疫性肝炎	α_1 アンチトリプシン欠損症
非アルコール性脂肪性肝炎	嚢胞性線維症
胆汁性肝硬変	原因不明肝硬変
原発性胆汁性肝硬変	
原発性硬化性胆管炎	
自己免疫性胆管炎	

硬変、胆汁性肝硬変のほか、より頻度の少ない心臓性肝硬変、原因不明肝硬変、その他のさまざまな成因による肝硬変に大別できる(表 302-1)。

アルコール性肝硬変

慢性的な多量飲酒は、アルコール性脂肪肝 alcoholic fatty liver, アルコール性肝炎 alcoholic hepatitis, アルコール性肝硬変 alcoholic cirrhosis など、さまざまなタイプの慢性肝疾患の原因となる。さらに多量飲酒は、C型肝炎やヘモクロマトーシス、肥満に関連した脂肪性肝疾患などの他の肝疾患の肝障害を助長する。慢性飲酒は、炎症と壊死を伴うことなく線維化を引き起こす。線維化は小葉中心性、肝細胞周囲、門脈周囲に認められ、ある程度まで進行すると正常な肝構造は崩壊して再生結節に置き換わる。アルコール性肝硬変の結節は通常は3 mm未満であり、微小結節性肝硬変と称される。飲酒を中断すると結節は大きくなり、微小結節と粗大結節が混合するようになる。

発症機序 アルコールは米国で最も習慣的に摂取される薬物であり、毎年、3分の2以上の成人が飲酒をすとされている。過去1カ月間にパーティーなどで飲酒をした人は30%存在し、7%以上の成人が毎日2杯以上飲酒する。残念なことに、米国では1,400万人以上の成人がアルコール乱用またはアルコール依存に相当する。また米国では慢性肝疾患は成人の死亡原因の第10位であり、肝硬変によって死亡する患者の約40%はアルコール性肝硬変によるものと考えられている。

アルコールはおもに小腸で吸収され、一部は胃で吸収される。胃のアルコールデヒドロゲナーゼ alcohol dehydrogenase (ADH)によりアルコール代謝ははじまる。肝臓のアルコール代謝には細胞質内アルコールデヒドロゲナーゼ、ミクロソーム酸化系 microsomal-oxidizing system (MEOS)、ペルオキシソームカタラーゼ peroxisomal catalase の3つの酵素系があると考えられている。アルコール酸化のほとんどはアルコールデヒドロゲナーゼを介し、易反応性分子で多彩な作用を有するアセトアルデヒド acetaldehyde が生成される。最終的に、アセトアルデヒドはアルデヒドデヒドロゲナーゼ aldehyde dehydrogenase (ALDH)により酢酸へと分解される。アルコール摂取が増加すると脂肪酸の取り込みが増加するとともに脂肪酸の酸化やリポ蛋白の分泌が低下し、細胞内にトリグリセリドが貯留する。また、蛋白の合成、糖化、分泌も低下する。反応性酸化物質が生成されると、肝細胞膜において酸化的障害が生じる。すなわち、アセトアルデヒドはきわめて反応しやすい分子であり、蛋白と結合することにより蛋白-アセトアルデヒド付加生成物が産生され、これらにより特異的な酵素活性を阻害するほか、微小管形成や肝臓における蛋白の移動も阻害される。アセトアルデヒドを介した肝細胞障害とともに、過酸化物質も Kupffer 細胞の活性化を引き起こす。その結果、線維化を促進するサイトカインが生成されることにより伊東細胞の活性化が誘導され、持続し、コラーゲンや細胞外マトリックスが過剰に生成される。コラーゲン線維は門脈周囲および中心静脈周囲で認められ、門脈域と中心静脈を架橋

して再生結節を形成する。肝細胞は減少し、コラーゲン生成の増加および沈着、肝細胞の破壊が持続するに従って、肝臓は萎縮する。以上の過程には通常は数年～数十年を要し、障害が持続することが必要である。

臨床像 アルコール性肝疾患の診断には飲酒量および飲酒期間に関する正確な情報が必要である。アルコール性肝疾患の患者は、漠然とした右上腹部痛、発熱、悪心と嘔吐、下痢、食欲不振、倦怠感などの非特異的な症状を呈する。これらの症状は、腹水、浮腫、上部消化管出血などの慢性肝疾患に特異的な合併症とともに生じることもある。剖検や手術の際に偶然判明することも多い。他の臨床徴候として黄疸や肝性脳症もある。患者の中にはこれらの合併症が突然発症してはじめて受診する人もいる。また、血液検査で異常を指摘されて発見される患者もいる。身体所見では、肝臓や脾臓が腫大し、肝辺縁が硬く結節状となる。その他のよくみられる所見として、結膜の黄疸、手掌紅斑、くも状血管腫、唾液腺の腫大、ばち指、筋萎縮、浮腫、腹水がある。男性では、体毛の減少や女性化乳房とともに、ホルモンの異常やアルコールの直接毒性によって精巣が萎縮する。女性の進行例では月経不順を呈することが多く、なかには無月経となる患者もいる。これらの変化は禁酒により可逆的なことが多い。

早期の代償性アルコール性肝硬変では血液検査がまったく正常なことがあるが、進行例では多くの異常値を認めることが多い。慢性的な消化管出血、栄養障害、門脈圧亢進に伴う脾機能亢進や、アルコールの直接的な骨髄抑制による貧血を伴うこともある。重症アルコール性肝炎の中には、Zieve 症候群と呼ばれる特有の溶血性貧血(拍車赤血球 spur cell と有棘赤血球 acanthocyte が出現する)をきたす症例もある。血小板数は門脈圧亢進に伴う脾機能亢進を反映してしばしば早期から減少する。血清総ビリルビンは正常もしくは進行例では上昇する。また、総ビリルビンが正常の場合でも直接ビリルビンが軽度上昇していることが多く、病態が増悪するに従って進行する。プロトロンビン時間は延長することが多く、たいいてはビタミンKを静注しても反応しない。血清ナトリウム濃度は腹水がある場合を除いて正常であることが多く、自由水が過剰になると低下する。血清アミノトランスフェラーゼ(AST, ALT)は典型的には高値を示し、特に飲酒継続例では著しい。ASTはALTより高値で、AST/ALT比は通常、2:1程度である。

診断 上述の臨床像や身体所見、血液検査所見のいずれかを有する患者ではアルコール性肝疾患を念頭におくべきである。しかしながら、診断には患者が飲酒を継続しているという正確な情報が不可欠である。さらに、他の慢性肝疾患(例えば、慢性ウイルス性肝炎、代謝性または自己免疫性肝疾患)とも鑑別すべきであり、それらが合併する場合にはその原因にどの程度アルコールが関与しているか検討すべきである。肝生検は確定診断に有用であるが、飲酒を継続しているアルコール性肝炎の場合は、アルコール以外の不可逆的な疾患を特定するためには少なくとも6カ月間の禁酒をしてから生検すべきである。

肝硬変の合併症を有しながらも飲酒を継続している患者の5年生存率は50%未満であるが、禁酒継続例では予後は有意に改善する。進行例の予後は不良であるが、禁酒継続例では肝移植が治療の選択肢の1つとなる。

治療 アルコール性肝疾患の治療の基本は禁酒である。栄養状態を良好に保ち、合併症の進展に配慮した長期的な医学的管理のもとに患者をおく必要がある。腹水や浮腫、静脈瘤出血、門脈-体循環型の肝性脳症などの合併症に対しては特異的な治療が必要である。感染症を併発していない重症アルコール性肝炎ではステロイドを投与することが多く、これにより生存率が改善するという複数の報告がある。治療適応は判別係数が32を超える患者に限定される(判別

係数=血清総ビリルビン値+(プロトロンビン時間-正常値)×4.6)。
判別係数が32を超える患者では、グルココルチコイドによる28日
生存率の改善が認められている。

他の治療法として、腫瘍壊死因子(TNF)αや他の感染性サイトカインの産生を抑制するpentoxifyllineの経口投与も行われてきた。合併症が生じる可能性があるグルココルチコイドと比べて副作用がほとんどないことから、pentoxifyllineは比較的投与しやすい治療薬である。さまざまな栄養療法が経静脈的または経腸的に行われてきたが、いずれも生存率を有意に改善する否かは明らかではない。

最近ではTNF-α阻害薬であるinfliximabやetanerceptの静脈内投与が報告されているが、有害事象は認めないものの生存率を著明に改善するには至っていない。蛋白同化ステロイド、propylthiouracil、抗酸化薬、colchicine、penicillamineも試みられたが、いずれにおいても明らかな有効性は示されていないため推奨されない。

治療の基本は上述のごとく禁酒である。acamprosate calciumなどの嫌酒薬も使われており、良好な成績が得られている。肝硬変があっても、治療のために他の薬物投与が必要な場合もある。acetaminophenの使用は肝疾患には逆効果であることが多いが、2g/日未満であれば通常は問題ない。

B型またはC型慢性肝炎による肝硬変



C型肝炎ウイルス(HCV)に感染した患者のうち、約80%がC型慢性肝炎になり、そのうち約20~30%が20~30年以上を経て肝硬変に進展する。患者の多くは飲酒者であることから、HCV単独による肝硬変の真の頻度は不明である。しかしながら非常に多くの患者が存在することは確かであり、今後さらに多くの患者が肝硬変に進展すると予想されている。米国ではHCVの感染既往者は約500万人おり、慢性的なウイルス血症を呈する人は約350~400万人存在する。世界全体では約1億7,000万人がHCVキャリアであり、エジプトなど一部の地域では人口の15%が感染者である。HCVそのものは細胞傷害性のウイルスではなく、免疫を介して肝障害が生じると考えられている。C型慢性肝炎では架橋形成を伴う門脈域の線維化と結節形成が生じ、進展に従って最終的には肝硬変となる。C型肝炎による肝硬変では肝臓は萎縮し、肝生検では小結節と大結節が混合した組織像が特徴的である。また、線維の増生に加え、限界板の消失を伴う炎症細胞の浸潤が門脈域で認められ、しばしば小葉内の肝細胞壊死や炎症像を認める。HCV遺伝子型3では脂肪沈着が認められることが多い。



同様の所見はB型慢性肝炎による肝硬変患者でも認められる。B型肝炎ウイルス(HBV)に感染した患者の約5%がB型慢性肝炎になり、そのうちの約20%が肝硬変に進展する。HBc抗原やHBs抗原に対する特殊染色は陽性であり、HBs抗原の存在を示唆するスリガラス様の肝細胞が認められることもある。米国のHBVキャリアは約125万人であるが、世界的には好発地域があり(東南アジアやサハラ以南のアフリカ)、出生時の垂直感染によって人口の15%がキャリアの地域もある。全世界ではHBVキャリアは3億~4億人を超えると考えられており、そのうちの約25%が最終的に肝硬変へと進展する可能性がある。

臨床像および診断 C型肝炎、B型肝炎いずれの肝硬変患者においても、慢性肝疾患で一般に認められる症状や徴候を呈する。疲労感、倦怠感、漠然とした右上腹部痛、血液検査値の異常をしばしば認める。血中のHCV RNAの定量とHCV遺伝子型の解析、もしくはHBVの血清学的検査(HBs抗原、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体)とHBV DNAの定量などを総合的に評価して診断する。



治療 肝硬変の合併症管理においては、食道静脈瘤出血、腹水および浮腫、肝性脳症のおのおのに対して特異的な治療が行われる。B型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法は有用性は多数報告されており、ウイルス増殖の抑制、アミノトランスフェラーゼ値やHBV DNA量の減少、炎症や線維化の組織学的改善が認められる。HBVを標的とした抗ウイルス療法により非代償性肝硬変が代償性に復することが、臨床試験や症例報告によって明らかになっている。現在のところ使用できる薬物には、lamivudine、adefovir、entecavir、tenofovirがある。インターフェロンαも投与されることがあるが、肝硬変患者には投与すべきではない。

C型肝炎による肝硬変に対するペグインターフェロン-ribavirin併用療法は副作用のコントロールがしばしば困難であるため、治療はやや難しい。血球減少(血小板、白血球、赤血球減少)による投与量の制限や重篤な副作用により治療の中断を余儀なくされる可能性があるが、患者が治療にもちこたえて奏効した場合にはきわめて有用であり、病態の進展も抑制される。

自己免疫性肝炎および非アルコール性脂肪性肝疾患による肝硬変

肝炎後性肝硬変の他の原因としては、自己免疫性肝炎と非アルコール性脂肪性肝疾患がある。自己免疫性肝炎 autoimmune hepatitis (AIH)患者は多くが初診時にすでに肝硬変をきたしているが、進行例ではステロイドやazathioprineを用いた免疫抑制療法は奏効しない。また、肝生検組織所見においても有意な炎症細胞の浸潤は認めないことから、診断にあたっては抗核抗体や抗平滑筋抗体などの自己免疫マーカーの陽性所見が必須となる。自己免疫性肝炎による肝硬変があり肝酵素が高値を示す活動性の症例では、免疫抑制療法が奏効する可能性があると考えられている。

一方の非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic steatohepatitisにおいても、肝硬変まで進展する症例が増えてきている。欧米における肥満の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver diseaseはますます増加しており、なかには非アルコール性脂肪性肝炎や線維化が進行して肝硬変に至る症例もある。近年、従来は原因不明肝硬変とされていた患者の多くが実は非アルコール性脂肪性肝疾患であることが判明してきた。肝硬変に進展するに従って代謝は異化的となり、生検所見で認められた脂肪沈着は消失する。自己免疫性肝炎や非アルコール性脂肪性肝疾患による肝硬変の合併症管理は、他の原因による肝硬変と同様である。

胆汁性肝硬変

胆汁性肝硬変 biliary cirrhosisはアルコール性肝硬変や肝炎後性肝硬変とは異なる病理所見を示すが、終末期になると同様の症候を呈する。胆汁うっ滞性肝疾患は壊死性炎症性病変のほか、遺伝性や代謝性疾患、胆管の圧排狭窄によって生じる。解剖学的な胆汁うっ滞部位から肝内型と肝外型の2つに大別され、治療にあたってはこの鑑別が重要となる。肝外型では外科的もしくは内視鏡的治療による胆管閉塞解除が有用であるが、肝内型では無効であり、異なるアプローチを必要とする。

慢性胆汁うっ滞症候群のおもな原因として、原発性胆汁性肝硬変 primary biliary cirrhosis (PBC)、自己免疫性胆管炎 autoimmune cholangitis、原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis (PSC)、特発性成人胆管消失 idiopathic adulthood ductopeniaがある。これらの症候群は通常、抗体測定や胆管造影所見、臨床所見によって鑑別診断される。しかしながら、いずれの組織像においても、胆汁のうっ滞や銅沈着、肝細胞の黄色腫様変化 xanthomatous transformation [訳者注:羽毛様変性 feathery degenerationを意味し、肝細胞に沈着した胆汁が吸

収されて胆汁成分中のリン脂質が細胞質の中に残って泡沫状になった状態をさす]、胆管の不規則な線維化などの慢性胆汁うっ滞の所見を認める。さらに、門脈域や限界板の炎症のほか、小葉内の慢性炎症所見を認めることもある。肝硬変に進展するに従って胆管は消失する。

■ 原発性胆汁性肝硬変

原発性胆汁性肝硬変の有病率は人口100万人あたり100~200人で、明らかに女性優位の傾向にあり、診断時年齢の中央値は約50歳、病因は不明であるが、組織学的には門脈域の炎症と小~中胆管レベルの胆管上皮細胞壊死を特徴とする。病態の主体は胆汁うっ滞であり、ビリルビンが上昇して肝不全に進展する胆汁性肝硬変である。非代償性肝硬変例に対しては肝移植が行われる。多くの治療法が報告されているが、有効と認められているのはウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid (UDCA)) のみであり、病態の進行を遅らせる点で若干の効果がある。

抗ミトコンドリア抗体は患者の90%で陽性である。抗ミトコンドリア抗体の対応抗原には、ミトコンドリア内膜に局在する蛋白であるピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体(PDC)、分枝2-オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体、2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体などがあるが、主要対応抗原はPDCである。抗ミトコンドリア抗体は病態形成にかかわることはないが、原発性胆汁性肝硬変の診断において有用なマーカーとなる。

病理 肝生検による病理組織学的な解析の結果、進行度は4段階に分類される。最も早期に認められる所見は慢性非化膿性破壊性胆管炎 chronic nonsuppurative destructive cholangitis と呼ばれ、門脈域の壊死炎症反応がみられる。これは、小~中胆管にリンパ球が浸潤して胆管破壊が生じ、軽度の線維化、ときに胆汁うっ滞像がみられる。進行するに従って炎症性細胞浸潤の程度は軽減し、胆管の数は減少して細胆管の増生を認めるようになる。これに続き、門脈周囲の線維化の拡大による架橋形成に至り、最終的には小結節性もしくは大結節性の肝硬変へと進展する。

臨床像 現在、原発性胆汁性肝硬変の患者の多くは終末期症状の出現よりずっと以前に診断されているが、無症候性であることが多い。症状が出現すると、肝疾患の重症度や年齢から想像される以上の顕著な疲労感をきたす。痒痒は約50%の患者において診断時に認められ、我慢できないほど強いこともある。痒痒は間欠的に出現し、通常、夜間に患者を最も悩ます症状となる。妊娠後期に向かうに従って増強する場合もあり、なかには妊娠性胆汁うっ滞と診断される例もある。痒痒が黄疸に先行する場合には、重症で予後不良であることを示唆する。

身体所見では黄疸のほか、肝腫大、脾腫、腹水、浮腫といった慢性肝疾患でみられる症候をときに認める。原発性胆汁性肝硬変に特徴的な他の症候として、コレステロール代謝異常と関連した色素沈着や、眼瞼や関節の皮膚黄色腫がある。色素沈着は体幹や腕に顕著で、痒痒のために掻破した皮膚の剥脱部や苔癬化部において認められる。骨軟化症や骨粗鬆症による骨の痛みも診断時に認められることがある。

検査所見 血液検査所見では、アミノトランスフェラーゼ(ALT, AST)の軽度高値とともに胆道系酵素であるγ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)やアルカリホスファターゼの上昇を認める。免疫グロブリン、ことにIgMの高値が典型的である。肝硬変に進展すると高ビリルビン血症を認め、門脈圧亢進症や脾機能亢進を伴う患者では血小板減少、白血球減少、貧血を認める。肝生検では上述した特徴的な組織像を示し、熟練した肝臓病理医がみれば明白である。原発性胆汁性肝硬変の特徴とともに自己免疫性肝炎の所見も伴う重症症候群は約10%にみられる。治療は原発性胆汁性肝硬変と同様であり、肝硬変に進展する頻度も原発性胆汁性肝硬変の典型例と同様である。

診断 慢性うっ滞性の肝酵素異常を認める場合には(中年女性に多くみられる)、原発性胆汁性肝硬変を念頭におくべきである。ときに

抗ミトコンドリア抗体は陰性を示し(原発性胆汁性肝硬変の約10%では陰性)、その場合の診断においては肝生検が最も重要になる。抗ミトコンドリア抗体が陰性でうっ滞性の肝酵素異常を認める患者では、原発性硬化性胆管炎を否定するために胆道造影を行う必要がある。

治療 原発性胆汁性肝硬変に対する治療は、肝硬変の典型的な症状に対する治療と同じである。ウルソデオキシコール酸は生化学検査所見や組織学的所見を改善することが示されている。その効果は、治療が早期に開始された場合に最も大きい。肝硬変に至った症例に対しては効果は低い。投与量は13~15 mg/kg/日で、内服コンプライアンスは通常は良好であるが、治療開始直後に痒痒が増悪する症例もある。また、下痢や頭痛などの副作用もあるが、頻度は低い。ウルソデオキシコール酸には原発性胆汁性肝硬変の進展を抑制する効果はあるが、病態そのものを好転または回復させるものではない。経験豊富な専門医による経過観察が長期にわたって必要であり、非代償性となった段階では肝移植を考慮すべき症例もある。

原発性胆汁性肝硬変の主な症状として疲労感と痒痒があるが、これらの自覚症状に対する治療は重要である。疲労感に対する治療はいくつか試みられてきたが、いずれも有効性は示されておらず、頻回に休息をとることが推奨される。痒痒に対しては、抗ヒスタミン薬、麻薬受容体拮抗薬(naltrexone)、rifampicin が用いられる。胆汁酸塩吸着剤であるcholestyramineが有用なこともあるが、やや内服しにくい。耐えがたい痒痒を訴える重症例では、プラスマフェレシス(血漿交換)が試みられることもある。胆汁うっ滞性肝疾患では骨軟化症や骨粗鬆症を高率に認めるので、骨密度検査を行う。骨疾患を認める場合にはビスホスホネート製剤を投与する。

■ 原発性硬化性胆管炎

原発性胆汁性肝硬変と同様に、原発性硬化性胆管炎の原因も不明である。原発性硬化性胆管炎は胆管枝全体のびまん性の炎症と線維化を特長とする慢性胆汁うっ滞症候群であり、結果として慢性胆汁うっ滞をきたす。この病理学的過程により肝内および肝外胆管は閉塞し、胆汁性肝硬変、門脈圧亢進症、肝不全に至る。細菌やウイルス感染、毒素、遺伝性素因、免疫学的機序などのさまざまな側面から精力的に研究が行われているものの、いまだに原発性硬化性胆管炎の原因は解明されておらず、これらの要因はいずれも発病や病態の進展を助長すると考えられている。

組織像では、胆管増殖のほか、胆管消失や線維性胆管炎(胆管周囲炎)を認める。肝生検では疾患特異的な所見が得られないことが多いので、胆道系の画像所見をもとに診断する必要がある。生検では胆管周囲の線維化がしばしば認められ、診断にきわめて有用である。病態が進行するに従って原発性硬化性胆管炎の終末像である胆汁性肝硬変に至る。

臨床像 原発性硬化性胆管炎の臨床像は胆汁うっ滞性肝疾患一般で認められるものと同様であり、疲労感、痒痒、脂肪便、脂溶性ビタミン欠乏症や、これらに関連した症状がある。原発性胆汁性肝硬変と同様に疲労感は深刻であるが、疾患非特異的な症状である。胆汁うっ滞による痒痒が耐えがたい場合もしばしばあるが、痒痒の程度と疾患の重症度とは相関しない。原発性胆汁性肝硬変で認められるのと同様の代謝性骨疾患が生じる場合もあり、治療を必要とする(上記参照)。

検査所見 患者は肝酵素異常の精査の過程で診断されることが多い。アルカリホスファターゼは正常上限の2倍以上の高値を示し、アミノトランスフェラーゼの高値を伴う場合もある。アルブミンは減少し、プロトロンビン時間が診断時に延長している患者が多い。プロトロンビン時間の延長は、ビタミンKの静脈内投与によって若干補正される場合がある。なかにはアミノトランスフェラーゼが正常上限

の5倍以上の高値を示し、肝生検で自己免疫性肝炎と同様の組織像を示す患者もあり、これは原発性硬化性胆管炎と自己免疫性肝炎の重複症候群と考えられている。重複症候群では自己抗体が陽性であることが多いが、原発性硬化性胆管炎単独では通常は陰性である。核周辺型抗好中球細胞質抗体(p-ANCA)は原発性硬化性胆管炎の約65%で陽性を示す。50%以上の患者で潰瘍性大腸炎を合併するため、原発性硬化性胆管炎と診断された患者では大腸内視鏡を施行し、潰瘍性大腸炎の有無を確認する。

診断 原発性硬化性胆管炎の確定診断には胆管の画像所見が必須であるが、近年、最初の画像評価の手段として磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)を選択することが多くなってきた。MRCP所見を踏まえて、胆管狭窄の有無を確認するための内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)の必要性を検討する。原発性硬化性胆管炎における胆管造影の典型像は、肝内外の胆管の多発性狭窄である。狭窄は肝内もしくは肝外胆管のみで認めることもあるが、両部位で認めることが多い。狭窄像は短く、正常胆管と軽度拡張した胆管をびまん性に認め、ビーズ様所見を示す。胆嚢や胆嚢管に病変が及ぶ症例は15%以内である。肝内胆管の狭窄が高度でびまん性に認められる患者は予後不良である。胆汁性肝硬変が徐々に進行すると非代償性となり、腹水、食道静脈瘤破裂、肝性脳症を生じる。

Rx 治療 特異的な治療はないが、高用量ウルソデオキシコール酸(20 mg/kg/日)の臨床試験が現在進行中である。胆管の主要狭窄部に対する内視鏡的拡張術が有効なこともあるが、最終的な治療法は肝移植である。原発性硬化性胆管炎で懸念される合併症として胆管癌があるが、これは肝移植の相対禁忌である。瘙癢もよく認められるが、原発性胆汁性肝硬変の場合と同様のアプローチを行う(上記参照)。

心臓性肝硬変

定義 長期にわたるうっ血性右心不全は慢性肝障害を引き起こし、心臓性肝硬変 cardiac cirrhosis に至る場合がある。心不全管理の進歩に伴って慢性肝疾患の原因としては減少傾向にあるが、まれな病態ではない。

病因と病理 右心不全では下大静脈や肝静脈を介した静脈圧上昇により肝類洞が拡張、うっ血するため、肝臓は腫大、緊満する。うっ血が長期に及び、循環不全による相対的虚血が加わると、中心静脈周囲の肝細胞壊死が起こり、小葉中心性の線維化が生じる。このような線維化は中心静脈から小葉末梢に向かって外方に特徴的に広がり、肝硬変を引き起こす。

臨床像 通常、うっ血性心不全の徴候を認め、硬く腫大した肝臓を触知する。アルカリホスファターゼが高値を示すことが特徴で、アミノトランスフェラーゼは正常範囲内もしくは軽度高値(AST>ALT)を示す。静脈瘤出血や肝性脳症をきたすことはまれである。

診断 心疾患が明らかで、アルカリホスファターゼ高値を示して肝腫大を認める場合に、心臓性肝硬変と診断される。肝生検では上述した線維化パターンを認め、熟練した肝臓病理医であれば診断可能である。Budd-Chiari 症候群では赤血球の血管外滲出所見を認めるが、心臓性肝疾患ではそのような所見は認めない。肝静脈閉塞性疾患も肝血流の流出障害を反映して特徴的な肝生検所見を示し、放射線照射や化学療法を行った骨髄移植症例で発症するが、薬草茶やピロリジンアルカロイドの摂取例でもみられる。これはカリブ海諸国でみられることが多いが、米国ではまれである。心臓性肝硬変の治療は、基礎疾患である心疾患の治療が主体となる。

その他の成因による肝硬変

頻度は低いですが、そのほかにも肝硬変を引き起こす慢性肝疾患がいく

つかあり、ヘモクロマトーシス、Wilson 病、 α_1 アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症などの遺伝性代謝性肝疾患が含まれる。これらによる肝硬変の徴候は、他の成因による肝硬変と若干の差異はあるものの類似している。

ヘモクロマトーシスは遺伝性鉄代謝障害であり、肝臓への過剰な鉄沈着が長期に及ぶと門脈域の線維化をきたし、肝硬変、肝不全、肝細胞癌に進展する。ヘモクロマトーシスの遺伝性素因を有する人は250人に1人と比較的高率であるが、終末期症状を呈することは比較的少なく、遺伝性素因を有する人が重症肝疾患に至る頻度は5%未満とされている。トランスフェリン飽和度の上昇やフェリチン高値などの血清中の鉄関連マーカー、HFE 変異の同定にもとづいて診断され、治療では定期的な瀉血が行われる。

Wilson 病は、銅の排泄障害によって銅が肝臓に蓄積する遺伝性銅代謝異常である。有病率は3万人に1人と比較的可れな疾患であり、通常は思春期や成人早期に発症する。不可逆的な末期症状が出現する前に迅速に診断することにより臨床症状を著明に改善することができる。セルロプラスミン値(低値を示す)、24時間尿中銅(高値を示す)、角膜の Kayser-Fleischer 輪といった特徴的な肝生検所見にもとづいて診断される。治療では銅キレート剤が投与される。

α_1 アンチトリプシン(α_1 AT)欠損症は、 α_1 AT 蛋白が重合異常をきたして肝臓からその分泌が障害される遺伝性疾患である。蓄積蛋白による肝疾患の発生機序については解明されていない。慢性肝疾患を発症する可能性が最も高い遺伝子型はZZ型であるが、肝障害の発症頻度は約10~20%と低率である。 α_1 AT 欠損症は血清 α_1 AT 濃度の測定や遺伝子型検索によって診断され、肝生検所見ではジアスターゼ抵抗性PAS染色陽性の球状物質が特徴的である。唯一の有効な治療法は肝移植であり、これは根治的である。

嚢胞性線維症は北ヨーロッパの白人種家系で認められるまれな遺伝性疾患である。胆汁性肝硬変をきたし、患者によってはウルソデオキシコール酸の長期投与が有効である。

肝硬変のおもな合併症

進行した肝硬変では、その経過中に、成因によらず多くの重要な合併症をしばしば伴う。合併症としては、門脈圧亢進症やその続発症である胃食道静脈瘤破裂、脾腫、腹水、肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎、肝腎症候群、肝細胞癌がある(表 302-2)。

門脈圧亢進症

門脈圧亢進症 portal hypertension は、肝静脈圧較差 hepatic venous pressure gradient (HVPG) が5 mmHg 以上に増加した病態と定義され、2つの血液動態の変化、すなわち、(1)肝硬変や再生結節による肝内血流抵抗の上昇と(2)内臓血管床の血管拡張に伴う二次的な内臓血流の増加が組み合わさって生じる。門脈圧亢進症は、肝硬変の二大合併症である静脈瘤出血と腹水の原因となる。静脈瘤出血 variceal hemor-

表 302-2 肝硬変の合併症

門脈圧亢進症	凝固障害
胃食道静脈瘤	凝固因子欠乏
門脈圧亢進性胃症	線維素溶解
脾腫、脾機能亢進	血小板減少
腹水	骨疾患
特発性細菌性腹膜炎	骨減少症
肝腎症候群	骨粗鬆症
1型	骨軟化症
2型	血液異常
肝性脳症	貧血
肝肺症候群	溶血
門脈肺高血圧症	血小板減少
栄養障害	好中球減少

表 302-3 門脈圧亢進症の分類

肝前性
門脈血栓症
脾静脈血栓症
巨大脾腫 (Banti 症候群)
肝性
前類洞性
住血吸虫症
先天性肝線維症
類洞性
肝硬変: 多くの成因
アルコール性肝炎
後類洞性
肝類洞閉塞 (肝静脈閉塞症候群)
肝後性
Budd-Chiari 症候群
下大静脈ウェブ
心臓性
拘束性心筋症
収縮性心膜炎
重症うっ血性心不全

rhage は、出血に関連した死亡率が 20~30% にも及ぶ致命的な病態である。門脈系には通常、胃、小腸、脾臓、膵臓、胆嚢からの血液が流入しており、上腸間膜静脈と脾静脈が合流して門脈を形成している。小腸からの脱酸素化された血液は、脾頭部、上行結腸、横行結腸の一部からの血液とともに上腸間膜静脈に流入する。一方、脾静脈には脾臓や膵臓から血液が流入するほか、横行結腸、下行結腸、直腸の上 3 分の 2 に由来する下腸間膜静脈が合流している。このように、門脈にはほとんどの消化管からの血液が流入している。

門脈圧亢進症の原因は、肝前性、肝内性、肝後性に分類される(表 302-3)。肝前性は、門脈血が肝臓に流入する前に原因があるもので、門脈血栓症や脾静脈血栓症などがある。肝後性は、肝静脈や心臓に向かう静脈に原因があるもので、Budd-Chiari 症候群、肝静脈閉塞性疾患、慢性右心不全などがある。肝内性は門脈圧亢進症の原因の 95% 以上を占め、おもに肝硬変において認められる。肝内性門脈圧亢進症はさらに前類洞性、類洞性、後類洞性に分類され、後類洞性には肝静脈閉塞性疾患があり、前類洞性には先天性肝線維症や住血吸虫症がある。類洞性には種々の原因による肝硬変がある。

米国では門脈圧亢進症の原因のほとんどが肝硬変であり、肝硬変の 60% 以上において門脈圧亢進症が生じる。門脈閉塞症は特発性のほか、肝硬変それ自体、もしくは感染、膵炎、腹部外傷に関連して生じることもある。

門脈血栓症をきたす血液凝固異常には、真性多血症や本態性血小板増加症のほか、プロテイン C 欠損症やプロテイン S 欠損症、アンチトロンビン III 欠損症、第 V 因子ライデン欠損症、プロトロンビン産生を調節する遺伝子の異常などがあるが、潜在性の骨髄増殖性疾患に合併する場合もある。

臨床像 門脈圧亢進症の三大合併症は、胃食道静脈瘤出血、腹水、脾機能亢進である。したがって、上部消化管出血(内視鏡を用いて胃食道静脈瘤出血を診断)、末梢浮腫を伴う腹水のほか、血小板や白血球減少を伴う脾腫を認める。

☐ **食道静脈瘤** 過去 10 年以上の間に、肝硬変患者は内視鏡によって食道静脈瘤の有無をスクリーニングされるようになり、組織学的に肝硬変と診断された患者の約 3 分の 1 が静脈瘤を有することが明らかになった。静脈瘤の発生率は年間およそ 5~15% であり、肝硬変患者のほとんどが生存期間内に静脈瘤を有するものと推測されている。さらに、静脈瘤を有する患者の約 3 分の 1 が出血をきたすと予想される。出血のリスク要因には、肝硬変の重症度(Child-Pugh 分類)、閉塞肝静脈圧、静脈瘤のサイズと存在部位のほか、内視鏡でのミミズ

腫れ様所見、血マメ様所見、びまん性紅斑、青色静脈瘤、チェリーレッドスポット様 cherry-red spot 所見、白色乳頭様 white-nipple spot 所見などがある。また、腹水を大量に有する患者も静脈瘤の出血リスクが高い。

診断 肝硬変患者において、その長期経過中に血小板減少、脾腫、腹水、脳症、食道静脈瘤が出現すると、門脈圧亢進症の発症が明らかとなる。逆に、これらの徴候のいずれかを認める患者では、門脈圧亢進症や肝疾患の存在の有無を確認する必要がある。静脈瘤の診断には内視鏡が必要である。結節肝や腹腔内側副血行路を伴う門脈圧亢進症の診断には CT や MRI による腹部画像所見が有用である。必要に応じて閉塞肝静脈圧と自由肝静脈圧を測定し、門脈圧の指標である閉塞-自由肝静脈圧較差を算出する。この圧較差は健康人では平均 5 mmHg であり、12 mmHg 以上の場合には静脈瘤出血のリスクがある。

RX 治療 門脈圧亢進症の合併症としての静脈瘤出血に対する治療は、(1)一次予防(初回出血の予防)と(2)二次予防(再出血の予防)に大別される。一次予防では肝硬変患者全例に対する内視鏡スクリーニングが必須であり、出血リスクが高いと思われる患者に対しては非選択性β遮断薬の投与または静脈瘤結紮術が行われる。propranolol や nadolol の有効性を評価したプラセボ対照試験が数多く報告されているほか、対象を巨大静脈瘤または肝静脈圧較差が 12 mmHg 以上の症例に絞って厳密に評価した臨床試験もある。1 年および 2 年間の観察期間では、β遮断薬は出血リスクや出血関連死亡率を低下させるものの、残念なことに全生存率の改善が認められたとする報告は 1 つしかない。門脈圧の低下の程度が治療効果判定に有用であるとする報告もあることから、薬物療法を行う際には肝静脈圧較差を繰り返し測定することが有用と考えられるが、費用が桁違いにかかる。また、結紮療法や硬化療法の一次予防における有用性を検討した研究もいくつかある。

内視鏡的静脈瘤結紮術 endoscopic variceal ligation (EVL) は、門脈圧亢進症を扱う多くの内視鏡医に福音をもたらした。門脈圧亢進症の内視鏡スクリーニングで巨大静脈瘤を認める症例では、β遮断薬もしくは内視鏡的静脈瘤結紮術による一次予防治療が推奨される。

静脈瘤が出血した場合には、急性出血(致命的となる可能性がある)に対する治療を最初に行った後に再出血の予防が必要となる。再出血を予防するには、静脈瘤が閉塞するまで結紮療法を繰り返し行う。したがって、急性出血に対する治療では輸液や血液製剤の投与を行うとともに、内視鏡静脈瘤結紮術を施行して再出血を予防することが必要である。

急性出血に対しては、ソマトスタチンや octreotide などの血管収縮薬が投与される。以前はバソプレシンも投与されていたが、現在では使用されることはなくなった。内視鏡治療を緊急に施行できない症例や内視鏡的治療の前に病態を安定させる必要がある症例に対しては、バルーンタンポナーデ balloon tamponade (Sengstaken-Blakemore チューブまたは Minnesota チューブによる圧迫)が行われることもある。大半の症例において出血コントロールは可能であるが、内視鏡治療が不確実な症例では再出血をきたすことが多い。内臓血管を直接収縮する octreotide は 50~100 μg/h で持続投与する。内視鏡治療は急性出血に対する第 1 選択の治療として行われているが、特に大量出血の場合には、内視鏡的注射療法(硬化療法 sclerotherapy)を初回治療として行う内視鏡医もいる。結紮療法は急性出血例の 90% 以上で行われており、すべての静脈瘤が閉塞するまで繰り返し行う必要がある。食道静脈瘤が近位の胃まで及ぶ場合には結紮療法による止血は困難であり、出血性胃静脈瘤に対しては経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術 transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) を考慮するべきである。TIPS は、拡張性のある金属ステントを経皮的に挿入して門脈

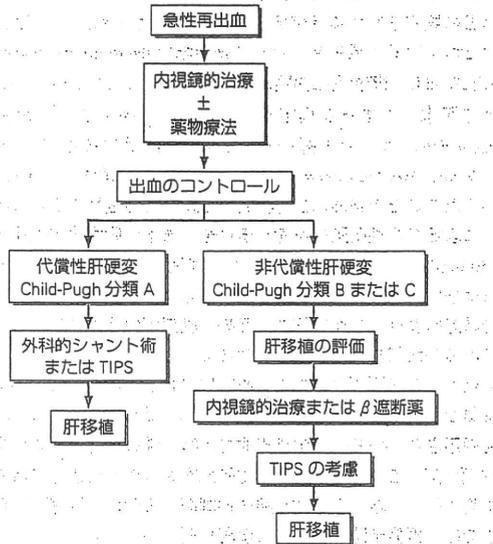


図 302-1 再発性静脈瘤出血の管理。食道静脈瘤の再出血例に対する治療アルゴリズム。最初の治療は内視鏡的治療が一般的であるが、薬物療法を併用する場合もある。出血をコントロールできたら、外科的シャント術や経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術(TIPS)を行って肝移植を考慮していくのか(Child-Pugh 分類 A の場合)、TIPS や肝移植を検討するのか(Child-Pugh 分類 B または C の場合)を決定する必要がある。

体循環シャントを形成する手技であり、ステントを血管造影下に肝静脈まで進め、肝実質を通して門脈-大静脈シャントを直接形成する。TIPS は、門脈圧亢進を速やかに減圧する手術療法に代わる治療である。TIPS 後には患者の 20% で肝性脳症が発現するが、特に高齢者や脳症の既往がある場合に問題となる。TIPS は、内視鏡治療や薬物治療が無効な患者、もしくは外科的治療のリスクが高い患者に対して考慮されるべき治療法である。また、肝移植までの橋渡しの治療として行われることもある。外科的な食道離断術はほとんど行われておらず、一般に予後不良である。

再出血の予防(図 302-1) 急性出血の治療が成功したら、再出血の予防に注意を払う。通常は、静脈瘤が閉塞するまで結紮療法を繰り返す必要がある。β遮断薬は、結紮療法を繰り返す患者に対して補助的な恩恵をもたらすが、静脈瘤が閉塞された後は必要性は低い。しかし、静脈瘤が閉塞された後でも門脈圧亢進性胃腸 hypertensive gastropathy による出血の可能性はあるので、非選択性β遮断薬が再出血の予防に役立つ可能性がある。

TIPS の発達に伴い、外科的門脈体循環シャント術が行われることは少なくなった。しかしながら、肝予備能が保たれ、門脈圧減圧術によるメリットが大きいと考えられる患者では考慮すべきである。

図 脾腫と脾機能亢進

うっ血性脾腫は門脈圧亢進症でよく認められる徴候である。肝硬変では腫大した脾臓や血小板と白血球の減少を認め、なかには脾腫に伴う左側腹部痛や左上腹部痛を訴える患者もいる。通常、脾腫自体に対する特別な治療は必要としないが、特殊な状況下では脾摘が奏効する場合もある。

肝硬変では血小板減少を伴う脾機能亢進をしばしば認め、門脈圧亢進症を示唆する最初の徴候であることが多い。

図 腹水

定義 腹水 ascites とは腹腔内に貯留した体液のことをいう。腹水

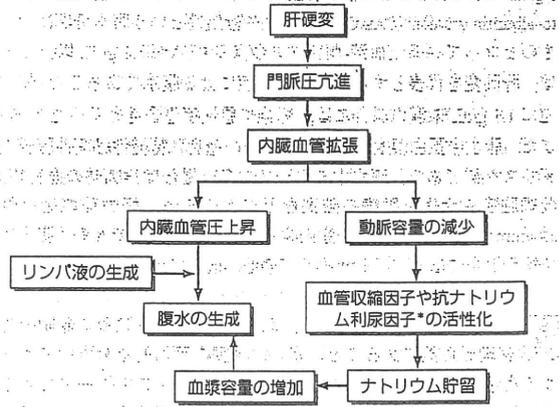


図 302-2 肝硬変での腹水の発生機序。腹水の発生には門脈圧亢進と内臓血管拡張が重要であることを示している。*抗ナトリウム利尿因子には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系や自律神経系がある。

の原因として最も多いのは肝硬変による門脈圧亢進症であるが、悪性疾患によるものや感染性腹水の存在も念頭におく必要があり、治療にあたっては他の原因による腹水との鑑別が重要である。

発症機序 門脈圧亢進症は、肝硬変患者で腹水が発生する原因となる(図 302-2)。肝内血管抵抗の増大により門脈圧が上昇するが、同時に内臓の動脈系が拡張する結果、門脈への血液流入量が増加する。これらの異常により内臓リンパ液の産生は亢進するとともに、一酸化窒素などの血管拡張因子により血管は拡張する。このような血液動態の変化によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化や高アルドステロン血症が生じ、ナトリウムが貯留する。さらに、アルドステロンの増加が腎臓におけるナトリウム貯留を引き起こすことも腹水発生につながる。ナトリウムの貯留は液体の貯留や細胞外液量増加の原因となり、結果として末梢浮腫や腹水が発生する。ナトリウムの貯留は、内臓血管床の動脈拡張に伴う二次的な動脈循環血液量の減少に対する恒常性維持の結果として生じる。液体が貯留すると血管内成分の腹腔内漏出が常に生じるため、血管内は充満することなく、一連の過程が継続することになる。さらに、低アルブミン血症や血漿膠質圧の低下も血管から腹腔内への体液喪失を助長する。低アルブミン血症は硬変肝における合成能の低下によるものである。

臨床像 患者は腹囲の増加を自覚し、しばしば末梢浮腫も併発する。腹水の発生は潜行性であるが、驚くほど非常に長い時間を経て腹部が膨満してから受診する患者もいる。通常は最低1~2Lの体液が腹腔内に貯留してから増加に気づく。大量の腹水により呼吸機能が障害される可能性があり、そうなる患者は息切れを訴える。また、肝性胸水も併発することがあり、呼吸器症状を伴う。大量腹水を有する患者はしばしば栄養障害をきたして筋肉は萎縮し、著しい疲労感や脱力感を自覚する。

診断 腹水の存在診断は身体診察によって下され、腹部画像も参考になる。側腹部は膨隆し、波動や濁音界の移動を認める。濁音界の移動は、患者を仰臥位から左または右側臥位にして打診を行い、濁音の境界の移動を確認する。腹水が少量の場合は、超音波検査やCTによって診断可能である。肝性胸水は右側に認めることが多く、腹水が横隔膜孔を介して胸腔内に自由流出することにより貯留する。

腹水貯留をはじめて認めた患者の場合には、腹水の性状を確認するために試験穿刺を行うことが推奨され、蛋白濃度やアルブミン濃度、血球数、培養を確認する。病態によってはアミラーゼの測定や細胞診も行う。肝硬変の場合には腹水中の蛋白濃度はきわめて低値で、

1 g/dL未満であることが多い。血清-腹水アルブミン較差 serum ascites-to-albumin gradient (SAAG)は漏出性や滲出性という腹水分類に代わるものとなっている。血清-腹水アルブミン較差が1.1 g/dL以上であれば、肝硬変を代表とする門脈圧亢進症による腹水であることが多い。逆に1.1 g/dL未満の場合には、感染や悪性疾患を考えるべきである。また、腹水中蛋白濃度がきわめて低値の患者は特発性細菌性腹膜炎の高リスク群である。腹水中赤血球数が多い場合は穿刺時の血管損傷、肝細胞癌、大網静脈瘤の破裂などが考えられ、好中球の絶対数が250/mm³以上の場合には、感染腹水を強く疑うべきである。腹水培養を行う場合には、ベッドサイドで培地に植え付けるべきである。

Rx 治療 腹水が少量の場合、食事でのナトリウム制限のみで管理が可能であることが多い。米国の平均的な食事でのナトリウム含量は6~8 g/日であり、レストランやファストフードで食事をするとこの量は超過してしまうことから、2 g/日未満という推奨ナトリウム含量の食習慣に変えることはきわめて難しい。米国の標準的な食事でのナトリウム含量は非常に多いことから、教育用パンフレットを患者が参考にできるようにすることが重要である。簡単にいうと、生鮮食品や冷凍食品を摂取するようすすめる、ナトリウムを多く含む缶詰や加工食品を避けるように指導する。腹水が中等量の場合には、利尿薬の投与が必要となることが多い。通常はspironolactone 100~200 mg/日の単回投与で開始し、末梢浮腫を認める場合にはfurosemide 40~80 mg/日を追加してもよい。利尿薬をはじめて内服する患者でこの投与量でも腹水が減少しない場合には、低ナトリウム食を遵守していないことを意味する。コンプライアンスが良好であるにもかかわらず腹水量が変わらない場合には、spironolactoneを400~600 mg/日、furosemideを120~160 mg/日まで増量する。低ナトリウム食を遵守し、上述した利尿薬を投与しても腹水が残存する場合は治療抵抗性腹水と呼ばれ、大量穿刺排液やTIPSなどの他の治療法を検討する必要がある(図302-3)。最近の報告によれば、TIPSによって腹水のコントロールが可能であっても生存率は改善しない。TIPSは肝性脳症を併発することが多いので、その適応は患者ごとに慎重に検討するべきである。腹水を伴う肝硬変患者の予後は不良であり、腹水発現後の2年生存率は50%未満とする報告もある。したがって、腹水を認めた患者では肝移植も考慮すべきである。

特発性細菌性腹膜炎

特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitisは腹水患者でしばしば認める重症の合併症であり、腹腔内に感染源を認めないにもか

かわらず特発性に感染腹水を呈する病態をいう。入院の必要性があるほどの腹水を有する肝硬変の約30%に認められ、院内死亡率は25%とされている。発生機序として細菌転位 bacterial translocationが考えられており、腸管内細菌叢が小腸壁を透過して腸管リンパ節を経て血液や腹水に達すると推定されている。起因菌として最も多いのは*Escherichia coli*(大腸菌)その他の腸内細菌であるが、*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*(黄色ブドウ球菌), *Enterococcus*も検出されることがある。2種以上の細菌が検出される場合には、内臓穿孔による二次性腹膜炎を考えるべきである。腹水中の好中球絶対数が250/mm³以上であれば特発性細菌性腹膜炎と診断され、腹水穿刺の際には検体をベッドサイドで培地に植え付ける。腹水患者では発熱、精神状態の変化、白血球増加、腹痛、腹部不快感を認めることが多いが、これらの症状を呈さないこともある。したがって、臨床的にその存在を疑うことが不可欠であり、診断には腹水採取が重要である。治療では第2世代セフェム系抗菌薬が用いられ、なかでもcefotaximeが最も頻用されている。静脈瘤出血では特発性細菌性腹膜炎の発生頻度が有意に高いことから、上部消化管出血をきたした患者ではその予防が推奨されている。さらに、特発性細菌性腹膜炎に罹患して回復した患者では、再発予防を目的に抗菌薬を週1回投与する。

肝腎症候群

肝腎症候群 hepatorenal syndromeは、病理学的には異常を認めない機能的な腎機能障害であり、進行した肝硬変や急性肝不全の約10%で認められる。肝腎症候群患者では著明な腎動脈系循環障害を認め、全身血管抵抗の低下に伴い腎血管抵抗は上昇している。腎血管収縮の原因には多数の要因が推定されているが、十分には解明されていない。通常、腹水が多量の患者で徐々にクレアチンが増加する場合に肝腎症候群と診断する。1型肝腎症候群は腎機能障害が徐々に進行してクレアチンクリアランスが1~2週間で著明に低下するのが特徴である。2型肝腎症候群は血清クレアチンの上昇を伴う糸球体濾過量の減少が特徴であるが、病態は安定していて、1型に比べて予後は良好である。

肝腎症候群は治療抵抗性腹水の患者において認められることが多いが、診断にあたっては急性腎不全を引き起こす他の原因を除外する必要がある。残念ながら治療は困難であり、過去には腎血管拡張薬としてドパミンやプロスタグランジン誘導体が投与されていたが、質の高い臨床試験ではこれらの治療効果は明らかにされていない。最近では、 α 作動薬であるmidodrineと、octreotideやアルブミン静脈内投与の併用療法が行われている。肝移植は最も有効な治療であり、腎機能の改善が得られる。1型、2型のいずれにおいても早期に肝移植が行われなければ予後は不良である。

肝性脳症

門脈-体循環性の脳症は慢性肝疾患における重篤な合併症であり、広義には肝不全において認められる意識障害または認知障害と定義される。劇症肝不全に伴う急性肝障害では、脳症発現は劇症肝不全の診断に必須の徴候である。また、慢性肝疾患の患者においても脳症をしばしば認める。腸管由来の神経毒素が血管シャントや肝容積の減少のために肝臓で除去されずに脳に達することによって、肝性脳症 hepatic encephalopathyと呼ばれる症候をきたす。肝性脳症ではアンモニアが高値を示すことが多いが、肝臓の重症度とアンモニア濃度は相関しないことが多いため、肝臓専門医が肝性脳症の診断をする際にはアンモニア濃度を重視しない。肝性脳症の発現を促す他の複合物や代謝物として、特定の偽性神経伝達物質やメルカプタンがある。

臨床像 急性肝不全では数週~数カ月の間に意識障害が発現する。脳浮腫を認める場合もあり、重症例では脳灰白質の腫脹を伴う。脳ヘルニアは急性肝不全における脳浮腫の懸念される合併症であり、治療では、浮腫の軽減を目的としたmannitolの投与や適正輸液が行われ

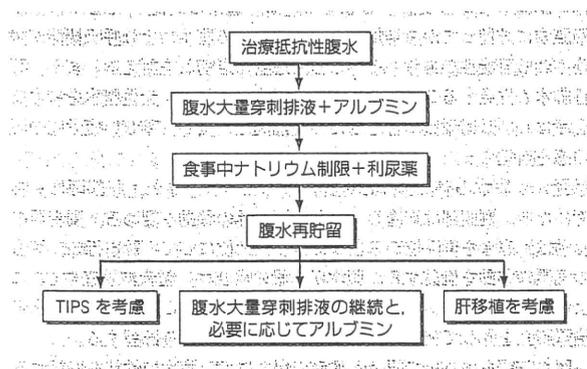


図302-3 治療抵抗性腹水の治療。腹水の利尿薬治療の経過中に高窒素血症を認める症例では、大量穿刺排液や経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術(TIPS)を検討する必要があり、肝移植の適応となる例もある。個々の症例により判断が異なる。

る。

肝硬変患者では、低カリウム血症、感染、食事蛋白の負荷、電解質異常などの誘因によって脳症が生じることが多い。精神的混乱や人格の変化を呈することもある。非常に暴力的となつて管理困難となる場合もあるが、逆に嗜眠状態や覚醒困難となる場合もある。脳症の誘因はしばしば認められることから、誘因の有無を注意深く調べることが必要である。腹水がある場合には感染を否定するために腹水穿刺を行い、消化管出血の有無を確認するとともに適切な輸液を行うべきである。電解質を測定して異常があれば補正する。脳症患者ではアステリクス asterix を認めることが多い。アステリクスは患者の腕をのばし、手関節を背屈させることにより誘発され、脳症患者ではこの肢位で「liver flap (羽ばたき振振)」と呼ばれる手関節の瞬間的な前方運動を生じる。アステリクスの誘発には患者の協力を必要とすることから、重症例や肝性昏睡に陥った例では誘発できない。

肝性脳症の診断は臨床所見にもとづいて行われ、経験豊富な医師によってさまざまな症候の評価を受ける必要がある。脳症をはじめて経験する患者は何か起こっているのか気づいていないが、一度経験すると発現時期を認識できたり、脳症の発現や増悪を軽減するための自己管理が可能になる。



治療 治療法は多岐にわたり、上述した誘因の管理が含まれる。ときに、輸液や電解質異常の補正だけで十分な場合がある。以前は蛋白質摂取制限が必要と考えられていたが、脳症に対する有効性よりも栄養状態全般に及ぼす負の影響が重視され、推奨されていない。脳症の管理が困難な症例では、動物性蛋白質を植物性蛋白質に置き換えることが有効な場合もある。誘因の除去とともに脳症治療の主体となるのは非吸収性二糖類である lactulose の投与である。lactulose の投与により腸管が浄化され、脳症の原因物質である腸管内の窒素成分の排泄を促す。lactulose 療法では、排便は1日2~3回の軟便を目標とし、効果が得られるように服用量を調節するよう患者に指導する。lactulose で管理が困難な場合には、難吸収性抗菌薬を追加投与することがある。neomycin では腎障害と耳毒性、metronidazole では末梢性ニューロパチーをきたすことがあるので、これらの副作用を予防するために変則的な投与が広く行われている。最近では、neomycin や metronidazole でみられるような副作用を起こすことなく脳症を治療するためには rifaximin が非常に有効であるとされている。また、亜鉛の補充が脳症に有効であることがあり、副作用もほとんどない。慢性肝疾患における脳症の発現は予後不良の徴候であるが、大多数の症例において管理可能である。

肝硬変における栄養障害

肝臓は生体内の蛋白とエネルギー代謝の中心的な役割を担う臓器であるため、肝疾患の進行例の多くが栄養不良であることは想像にかたくない。肝硬変に至ると異化は亢進し、筋蛋白の代謝も亢進する。肝硬変で栄養障害をきたす要因は多岐にわたり、食事摂取量の低下、腸管吸収能の変化、蛋白代謝の変化などがある。肝硬変患者に食事から栄養を摂取させることは、異化予防に有効である。

凝固障害

肝硬変患者では凝固障害を認めることが一般的である。肝硬変では凝固因子の合成は低下し、抗凝固因子のクリアランスも低下する。さらに、門脈亢進症に伴う脾機能亢進のために血小板減少症をきたしていることもある。ビタミンK依存性の凝固因子は第II, VII, IX, X因子である。ビタミンKの吸収には胆汁を必要とし、慢性胆汁うっ滞ではビタミンKの吸収が低下している。ビタミンKの静注や筋注により、これらの異常を速やかに是正することが可能である。通常、肝容積の減少に伴いビタミンK依存性凝固因子の合成は低下して

り、経口的にビタミンKを投与しても凝固因子異常やプロトロンビン時間は改善しない。慢性肝疾患では、脾機能の亢進による血小板減少とともに、血小板機能異常を合併していることが多い。

肝硬変における骨疾患

慢性胆汁うっ滞性肝疾患では、ビタミンDの吸収障害やカルシウム摂取の低下により骨粗鬆症がしばしば認められる。肝硬変では骨の再吸収率が骨新生率を上回る結果、骨量の減少を招く。二重エネルギーX線吸収法 dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) は慢性肝疾患患者における骨粗鬆症や骨軟化症の診断に有用である。DXA で骨量が減少している場合には、骨再吸収の抑制と骨粗鬆症の治療に有効とされているビスホスホネートを投与する必要がある。

肝硬変における血液異常

肝硬変では多くの血液異常を認め、脾機能の亢進、溶血、鉄欠乏、栄養障害による葉酸欠乏などのさまざまな原因により貧血をきたす。慢性肝疾患では赤血球の球形変化が認められるとともに、脾機能の亢進による好中球の減少も認められる。

(遠藤龍人, 鈴木一幸)

参考文献

- Arroyo V, Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 38:S69, 2003
 Blei AT, Cordoba J: Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96:1968, 2001
 Cárdenas A, Arroyo V: Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:607, 2003
 de Franchis R: Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 33:846, 2000
 Fernandez J et al: Diagnosis, treatment, and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14:975, 2000
 Gines P et al: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646, 2004
 Gines P et al: Hyponatremia in cirrhosis: From pathogenesis to treatment. *Hepatology* 28:851, 1998
 Halsted CH: Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 24:289, 2004
 Krowka MJ et al: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 10:174, 2004

303

Bruce R. Bacon

肝臓に影響する遺伝性、代謝性、浸潤性疾患

遺伝性、代謝性、浸潤性の疾患の範疇に属する肝疾患は数多く存在する。遺伝性の肝疾患には、ヘモクロマトーシス、Wilson病、 α_1 アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症が含まれる。ヘモクロマトーシスは白色人種で最も多く認められ、その遺伝的な頻度は250人に1人である。米国ではこの10年間で、非アルコール性脂肪性肝疾患が肝酵素上昇の最も一般的な原因であることが明らかになってきている。米国では肥満の蔓延により人口の20%で非アルコール性脂肪性肝疾患にもとづく肝機能異常がみられ、3%が非アルコール性脂肪性肝炎をもつと想定されている。浸潤性の肝疾患は比較的新である。

遺伝性肝疾患

遺伝性ヘモクロマトーシス 遺伝性ヘモクロマトーシス hereditary hemochromatosis はよくある遺伝性の鉄代謝異常である(第351章)。1996年にHFEと呼ばれる遺伝性ヘモクロマトーシスの遺伝子が明らかになり、HFE関連遺伝性ヘモクロマトーシスを起こす2つの主要な遺伝子変異(C282Y, H63D)が遺伝子検査でわかるようになって以来、

【ハリソン内科学】編集スタッフ

編集部 染谷繁實
加藤哲也
今岡 聡
横川浩司
網島敦子
神田 奨
橋谷知佐子
佐藤宏之
金子史絵
水野資子
折田美恵子
宗像良恵
平位信子

編集協力 三枝小夜子
小栗 裕
学樹書院 / 平尾真理

付録 DVD 使用上の注意

付録DVDには、日本語版PDFデータと、英語版IMAGEデータおよび英語版MOVIEデータが収録されています。使用するためには、Internet Explorerなどのブラウザソフトが必要となります。また、ご覧になるにはAcrobat ReaderとQuick-Timeプレイヤーがインストールされている必要があります。

【再生方法】

DVDを挿入すると自動的にInternet Explorerなどのブラウザソフトが開き、ページが表示されますが、動作環境によっては自動的に開かない場合があります。その場合、[index.htm]ファイルをInternet Explorerなどのブラウザソフトで開いて表示させてください。

【動作環境】

・Windows

CPU：インテル®/Pentium®以上

OS：Windows XP 日本語版, Windows Vista 日本語版

メモリ：256 MB以上のRAMを推奨

モニター：解像度800×600/32ビット以上を推奨

ブラウザ：Internet Explorer 5.5以上を推奨

・Macintosh

CPU：PowerPC/G4, G5, またはインテル®プロセッサ

OS：Mac OS X 10.4以降

メモリ：256 MB以上のRAMを推奨

モニター：解像度800×600/32ビット以上を推奨

ブラウザ：Safari 4.0以上を推奨

*付録DVDはコンピュータ用のデータDVD-ROMです。

DVD-Video録画・再生機では動作しません。ご注意ください。

*付録DVDに収録されたデータを、権利者に無断で複製、転載、改竄することはかたく禁じます。

*書籍名および社名は、各社の商標、登録商標です。

ハリソン内科学 第3版〈全2巻〉 定価はケースに表示

2003年 5月20日発行 第1版第1刷
2006年 3月 7日発行 第2版第1刷
2009年 12月22日発行 第3版第1刷©

編 者 アンソニー S. ファウチ ほか

日本語版 福井 次 矢
監修者 黒川 清

発 行 者 株式会社 メディカル・サイエンス・インターナショナル
代表取締役 若松 博
東京都文京区本郷1-28-36
郵便番号 113-0033 電話(03)5804-6050

印刷：横山印刷 / 表紙・装丁・本文レイアウト：トライアンス
DVD製作：[ES]FACE.GRAPHICS

ISBN 978-4-89592-627-0 C 3047

JCOPY (社)出版者著作権管理機構 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、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

The Clinical Guide to Oncology Nutrition

Second Edition

日本語版

がん栄養療法ガイドブック

第2版

英語版編集

Oncology Nutrition Dietetic Practice Group
Laura Elliott, Laura L. Molseed and Paula Davis McCallum, Editors
with Barbara Grant, Technical Editor

日本語版監修

中屋 豊 / 渡邊 昌 / 阪上 浩

Ⓜ メディカルレビュー社

がんに伴う栄養関連症候に対する薬理学的管理

Pharmacological Management of Nutrition Impact Symptoms Associated With Cancer

JAMIE H. VON ROENN, MD

翻訳者：遠藤龍人 鈴木一幸

はじめに

がんやがん治療により食欲不振や悪液質、嘔気・嘔吐、便秘、粘膜炎、下痢、口内乾燥症、吸収不良を含む多くの栄養関連症候が出現することがある。本章では、これらの栄養関連症候の薬物治療について解説するとともに、臨床医がどの時点で薬物治療を考慮すべきかについて述べる。特殊製剤については作用機序や副作用を含めて解説する。これらの症候に対する栄養療法の推奨については付録を参照されたい。

食欲不振および悪液質

食欲不振や悪液質はがんに伴う臨床的な問題点としてしばしば認められる徴候であり、最終的には大部分の進行がん患者に影響を及ぼす¹。悪液質は複数の要因からなる症候群であり、食欲低下や全身衰弱、筋萎縮、種々の代謝異常が特徴的である²。無意識な体重減少の原因となり得る栄養関連症候の診断と是正は、食欲不振（食欲低下）や悪液質管理における最初のステップとなる。残念ながら多くの患者は、同定困難かつ/または非可逆的な原因によって体重減少をきたす。

食欲不振や悪液質の管理においては、症状の評価に加えて、適切に摂取したものを消費する能力を妨げる可能性のある薬物の詳細な評価が必要である。特定の症状（例：嘔気、粘膜炎）を認めない場合や推奨される栄養療法による管理ができない場合には、薬物治療が考慮さ

れるべきである。

食欲不振や悪液質に対する治療で使用される薬物には、ドロナビノール、酢酸メゲストロール、ドロナビノールと酢酸メゲストロール（MA）の併用、コルチコステロイドや蛋白同化ホルモン、メトクロプラミドがある。治療介入にあたっては、患者の治療目標や個々の症例の予後を考慮した治療法の選択がなされるべきである。非常に短い予後（3ヵ月未満）が予想される患者の場合は、食を楽しむことを第一目標とし、酢酸メゲストロールまたはコルチコステロイドが有効なことがある¹。患者の多くは、経口摂取や体重維持、理想的には機能の改善を目的とした治療がなされる。これらを達成させるためには、食欲増進製剤（例：ドロナビノール、酢酸メゲストロール、コルチコステロイド、メトクロプラミド）と運動、蛋白同化剤（オキサンドロロンを参照）の併用が最適治療である。

ドロナビノール

ドロナビノールは、オレキシン産生作用を有するマリファナの主成分であり、後天性免疫不全症候群（AIDS）やがんに関連した食欲不振患者の食欲を増進することが報告されていた³⁻⁷。体重減少を伴うがん患者やAIDS患者を対象とした研究結果を表15.1にまとめた^{4,7}。

悪液質に対するドロナビノールの有効性を評価した唯一の前向きランダム化試験では、体重減少を伴うAIDS患者がリクルートされた。患者はプラセボ群またはドロ

表 15.1 ドロナビノールの臨床試験

対象患者 (文献)	被験者数	治療	食欲	体重
進行がん ⁴	30	用量別研究: 2.5 mg/日; 2.5 mg 1日2回; 5 mg/日	改善	高用量グループ 体重減少を 軽減
進行がん ⁴	18	2.5 mg 1日3回	改善	13例/18例 不変
AIDS ⁷	89	ドロナビノール 2.5 mg 1日2回経口 vs プラセボ	改善	19例/50例 不変

文献4, 7より引用

ナビノール 2.5 mg 内服群に無作為割付され、1日2回6週間経口投与された。ドロナビノールを投与された患者はプラセボ群より食欲不振や気分の改善が高率であったが、体重に関しては両群間に有意な差は認めなかった。6週間の試験期間を終え、患者はドロナビノールを最高1年間供与された。この延長研究で入手可能であった90名の患者データによると、最低6ヵ月間食欲増進が継続し、38%の患者で2 kg以上の体重増加を認めている。

本剤でよく認められる副作用として、めまいや多幸症、傾眠（眠気）、集中力の低下が報告されている^{4, 5, 7}。本剤は、ゴマ過敏症を有する患者では禁忌であり、鎮静薬や他の精神作薬と併用する場合には注意が必要である⁸。副作用症状は、減量により消失または軽快する。ドロナビノールを少量投与から開始し、徐々に高用量に増量することで副作用をコントロールできるとともに最大限の治療効果が得られることが報告されている⁸。

ドロナビノール 2.5 mg の経口投与 (BID) は進行がん患者の嘔気軽減のみならず食欲改善にも有効であることが報告されている^{3, 5}。

酢酸メゲストロール

酢酸メゲストロールは転移性乳がんに対して広く使用されている経口合成プロゲステロン作動薬であり、食欲増進、体重増加作用が報告されている。酢酸メゲストロールの通常投与量 (160 mg/日) では、進行乳がん患者の約30%で食欲増進や体重増加が得られている⁹。複数のプラセボ対照ランダム化比較試験により、がんに伴う悪液質に対する酢酸メゲストロールの有効性が示されている (表 15.2)¹⁰⁻¹²。

臨床試験を通して、酢酸メゲストロールを投与された患者は食欲が改善してカロリー摂取量や体重が増加するとともに、幸福感が向上することが報告されている。酢酸メゲストロールの食欲や体重に対するプラスの効果は

用量依存性であり、高用量ほど効果を示す。しかしながら、体組成に及ぼす本剤の影響を評価した最近の臨床試験によれば、体重増加の大半は脂肪量の増加によるものであることが示されている¹⁰⁻¹²。

酢酸メゲストロールはグルココルチコイド作用を有するため、正常の内分泌作用を妨げ、男性の勃起不全や副腎不全、耐糖能の低下をきたす可能性がある。ほとんどのランダム化比較試験では、酢酸メゲストロールによる浮腫や深部静脈血栓症の有意な増加は報告されていない¹⁰⁻¹²。

がんに関連する食欲不振を伴う患者に対しては、酢酸メゲストロール 800 mg (口内懸濁液 20 mL) を毎朝経口投与することにより、有意な体重増加と食欲増進が得られる。本剤は 20 mg 錠と 40 mg 錠または口内懸濁液 (40 mg/mL) として入手可能であり、食欲増進に対して最も効果がある薬物である^{5, 13}。

ドロナビノールと酢酸メゲストロール (MA) の併用療法

最近、進行がん患者を対象に、ドロナビノールと酢酸メゲストロールの併用、各々の単剤とのプラセボ対照ランダム化試験が行われた (表 15.3)¹⁴。この試験の用量および投与スケジュールでは、MAはドロナビノールに比べてがんに関連した食欲不振に対して有効であったが、ドロナビノールの追加投与はMA単独療法に対する上乗せ効果は示されていない。

コルチコステロイド

がんに関連した食欲不振や悪液質に対するコルチコステロイド療法の有効性は数多くの非比較試験によって支持されている。また、多くのプラセボ対照ランダム化比較試験により本剤の食欲増進効果が示されている¹⁵⁻¹⁹。

表 15.2 がん悪液質を対象とした酢酸メゲストロール (MA) のプラセボ対照臨床試験

報告者 (文献)	被験者数	MA用量	食欲	体重
Loprinzi, 他 ¹⁰	133	800 mg vs プラセボ	改善	増加 (MA群平均1.4 kg)
Bruera, 他 ¹¹	40	480 mg (クロスオーバー試験)	改善	増加
Tchekmedyan, et al ¹²	89	600 mg	改善	増加

文献10-12より引用

これらの臨床試験の結果を表15.4¹⁵⁻¹⁹にまとめた。すべての臨床試験において、食欲改善効果は短期間にとどまり(多くは8週未満)、体重増加にはつながっていない。総じてこれらの臨床試験では進行がん患者がリクルートされており、結果として治療期間は短期間(3ヵ月未満)となっている。進行がん患者における食欲改善効果は自己申告式のQOL改善効果と関連していた。

体重減少を伴う進行がん患者を対象としてデキサメタゾン、酢酸メゲストロール、フルオキシメステロン(同化ホルモン)の効果が比較された²⁰。480名の患者が原発巣、過去2ヵ月間の体重減少、計画された併用療法、PS、推定生存期間(4ヵ月未満、4~6ヵ月、6ヵ月以上)をもとに層別化された。患者は無作為に酢酸メゲストロール800 mg/日とデキサメタゾン0.75 mgの1日4回内服、フルオキシメステロン10 mgの1日2回内服に割り付けられた。患者背景は治療群間で差はなかった。試験の中央観察期間は約2ヵ月であった。比較的短期間の治療期間を通じて、食欲増進や体重増加効果はメゲストロールとデキサメタゾンの間で有意な差は認めなかったが、フルオキシメステロン治療群と比較すると有意に良好であった²⁰。これらの3剤の薬物はすべてある程度耐容性があった。

コルチコステロイドの長期使用により近位筋の萎縮や骨粗鬆症、せん妄、液体貯留(浮腫)、副腎抑制、耐糖能異常、高脂血症、電解質異常を認めることがある^{1, 21, 22}。

進行がんで余命が短い(8週未満)患者の場合、コルチコステロイドにより食欲不振の緩和が得られる可能性がある。ことに筋廃用がそれほど問題にならない寝たきりの患者に対して有用であり、抗炎症薬による疼痛緩和が必要な患者(例:有痛性の骨転移を伴う患者)では治療の良い選択肢となる^{1, 21}。既報の臨床試験からは推奨投与量は明らかにはされていないが、デキサメタゾンの毎朝4 mg投与が初期投与量として妥当である^{1, 21}。胃痛の予防のためにはプロトンポンプ阻害薬を併用すべきであり、副作用として不眠があるため、午後12時以降の

投与は避けた方がよい。

オキサンドロロン

オキサンドロロンは合成経口蛋白同化剤であり、拡大手術や慢性感染症、重症外傷後の体重減少のほか、長期のステロイド投与に伴う蛋白異化を相殺する治療薬として認められている薬剤である。本剤10 mg 2回/日の投与に標準推奨栄養投与と斬新的な抵抗運動プログラム(Thera-bands)を併用し、がんによる体重減少を伴う患者を対象として行われた第II相臨床試験では、体重および除脂肪体重の増加が認められている²³。最初に治療した37名の患者では、体重の増加は最高3.5%、除脂肪体重は最高7.5%であった。体重と除脂肪体重の改善はQOLスコアやPSと関連していた。

上部消化管の進行がんを対象とした前向きランダム化比較試験においても同様の結果が報告されている²⁴。64名の患者がオキサンドロロン10 mg 2回/日経口投与群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。オキサンドロロン治療群はプラセボ群と比較して体重や除脂肪量が有意に改善した。本研究の最終結果は報告されていないが、オキサンドロロンによる除脂肪量の増加がPSやQOLの改善とともに認められたという知見は非常に興味深い。

多くの蛋白同化剤(成長ホルモン、オキサンドロロン、ナンドロロン)がAIDSの体重減少に対する治療薬として認可され、もしくは現在評価中であるが、これらのがん悪液質に対する有効性は、オキサンドロロンから得られた成績に基づくものであることに認定栄養士は留意すべきである。

既報の臨床試験^{23, 24}で認められた唯一の副作用は一時的なトランスアミナーゼの上昇であったが、中断により可逆的であった。高カルシウム血症を伴う乳がんや前立腺がんと診断された患者では本剤は禁忌である⁸。また、ワルファリンを併用している患者や心・腎・肝疾患を合

表 15.3 ドロナビノールとメゲストロール (MA) の併用療法

治療	被験者数	食欲改善 (%)	体重 10 kg 以上の増加 (%)
MA 800 mg/日+プラセボ	159	75	11
ドロナビノール 2.5 mg 1日2回+プラセボ	152	49	3
MA 800 mg/日+ドロナビノール 2.5 mg 1日2回	150	66	8

文献 14 より引用

表 15.4 コルチコステロイド療法の臨床試験

報告者 (文献)	ステロイドの種類と用量	食欲	体重
Moertel, et al ¹⁵	デキサメタゾン, 0.75~1.5 mg 1日4回, 経口	改善	不変
Wilcox, et al ¹⁶	プレドニゾン, 5 mg 1日3回, 経口	改善	不変
Bruera, et al ¹⁷	メチルプレドニゾン, 16 mg 1日2回	改善	不変
Della Cuna GR, et al ¹⁸	メチルプレドニゾン, 125 mg/日, 静注	改善	不変
Popiela ¹⁹	メチルプレドニゾン, 125 mg/日, 静注	改善	不変

文献 15-19 より引用

併した患者では慎重に投与すべきである⁸。

オキサンドロンは忍容性の高い蛋白同化剤である。第 III 相試験の結果は報告されていないが、これまでの予備的なデータからは期待される薬剤である。

β-ヒドロキシ β-メチル酪酸 (Juven)

β-ヒドロキシ β-メチル酪酸 (HMB) は 3 種類の栄養素 (ロイシン, L-グルタミン, L-アルギニンの代謝物) の合剤から成る経口サプリメント製剤であり、いずれの栄養素も蛋白異化を抑制することが知られている。HMB は、がんや HIV 感染による二次的な消耗患者のサプリメントとして評価されてきた薬剤である。HMB と非必須アミノ酸を比較した 24 週のランダム化比較試験では 5% 以上の体重減少を伴う進行がん患者が対象とされた。32 名の患者が 4 週時点で評価対象となったが、HMB 群では対照群に比して有意な除脂肪量の増加が認められた (各々 +1.12 ± 0.68 対 -1.34 ± -0.78)。24 週時点での効果は ITT 解析により評価され、本剤の効果は 24 週間維持され、QOL に対する副作用は何ら認められなかった²⁵。

HIV による体重減少を伴う患者を対象とした同様の研究では、5% 以上の体重減少を伴う 68 名の患者が対照

群と HMB 3 g/日 (分 2) 投与群に 8 週間無作為に割り付けられた。43 名の参加者に対して 8 週間のプロトコール治療がなされた。HMB 治療群では 3 ± 0.5 kg の体重増加が得られたのに対してプラセボ群では 0.37 ± 0.84 kg であった。この体重増加は主として除脂肪体重の増加によるものであり、有意な毒性は報告されていない²⁶。メタ解析で抵抗運動トレーニング中の除脂肪体重増加や筋力増強に有効であると報告されているのは、クレアチンと HMB の 2 つのサプリメントだけであった²⁷。HMB は散剤として提供されており、1 日 2 包内服する。

これらのサプリメントでは有意な毒性は報告されていない。参考となるデータは限られているものの、β-ヒドロキシ β-メチル酪酸の補充が有効であるとするエビデンスが集積されつつあり、ことに抵抗運動プログラムと併用した場合に効果的である。

メトクロプラミド

胃の排出遅延や麻痺による食後早期の飽満感、食欲不振やがんによって体重減少をきたしている患者の 60% で認められる²⁸。この飽満感は腹水や肝腫大を有する患者においてもしばしば報告されている。メトクロプラミドは抗嘔吐作用と運動促進作用を有することから、

特に腸管運動障害に伴う食欲不振に対して有効である。食欲不振を伴う進行がん患者を対象とした小規模の第II相臨床試験では、本剤10 mg 1日4回投与により20例中17例の患者で食欲不振が改善した²⁹。

本用量では下痢を時々認めることがある。腸管の過剰運動をしばしば認めるが、減量やジフェンヒドラミンの投与により軽減する²¹。

胃排出遅延は進行がん患者でしばしば認められ、オピオイド系麻薬による胃の運動障害により増強する。食後早期の飽満感や食欲不振を訴える患者では本剤の投与を考慮すべきである。

嘔気と嘔吐

悪性腫瘍患者は、基礎疾患そのものや治療（化学療法、放射線療法）により嘔気・嘔吐が出現する。嘔吐が長期に及ぶと脱水や体重減少、代謝異常、電解質インバランスをきたす可能性がある³⁰。また、長期の嘔気・嘔吐はQOLに悪影響を及ぼす複雑な症状であり、患者に最も恐れられている治療毒性症状でもある。

個々の患者の嘔気・嘔吐の成因を理解することにより病態生理に基づいた治療が選択可能となる。嘔気・嘔吐の発現には複雑な神経経路が相互に作用している²¹。共通する最終経路は脳幹の嘔吐中枢であり、同中枢への刺激は第4脳室に隣接する化学受容体から生ずる。内臓と心臓の両者の症状を迷走神経と交感神経が求心路として伝えることにより嘔吐中枢が刺激される。化学受容体は様々な化学物質により刺激を受けるが、脳圧亢進や転移・原発巣そのものが嘔吐中枢を直接刺激する場合もある。運動障害やある種の薬物（アスピリンやオピオイド）が前庭器官を刺激して嘔気・嘔吐の他、眩暈の原因になることもある。

化学療法に伴う嘔気・嘔吐を管理する際にはHeskethとEttingerが考案した分類システムが有用であり、頻用化学療法薬の嘔吐可能性について概説されている^{31, 32}。詳細は化学療法に関する8章を参照されたい。

嘔気・嘔吐は治療に随伴する場合の他、数多くの原因がある。他の治療薬（例：オピオイド）も嘔気の原因になる場合がある。稀に脳転移や消化性潰瘍、腸管閉塞、感染、心疾患もがん患者の嘔気・嘔吐の原因になる³⁰。成因そのものを標的とした治療をすることにより症状の緩和が達成される。

嘔気・嘔吐に対して投与される薬物には、抗嘔吐剤であるブチロフェノン、ベンザミド誘導体、セロトニン受容体拮抗薬、ベンゾジアゼピン、コルチコステロイド、抗コリン薬、カンナビノイドがある。化学療法に伴う嘔

気や嘔吐をコントロールするには、異なる2種またはそれ以上の薬物を組み合わせて投与することが多い（詳細は省略）。セロトニン拮抗薬とコルチコステロイドとの併用投与は、高度または中等度の催吐作用を有する化学療法時の急性嘔気・嘔吐の予防に有効である。著明な催吐作用を有する化学療法に伴う遅発性の嘔気・嘔吐（治療24～96時間後の嘔吐）に対しては、NK-1拮抗薬の新薬が最も有効な薬物と見込まれている³³。

嘔気の内臓性機序

腫瘍による閉塞もしくはがん性腹膜炎に伴う機械的機序により内臓拡張や嘔気をきたすことがあり、嘔吐を伴う例もあれば伴わない場合もある。内臓拡張による嘔気は消化管のドパミンもしくはセロトニン受容体を介して生じるため、ドパミン受容体拮抗薬やセロトニン拮抗薬が奏効することが多い。消化管閉塞を伴わない例では、消化管運動促進薬も有効な症例もある。

著明な肝腫大や大量腹水を有する患者で“圧迫胃”症候群が認められるのと同様に、便秘が内臓拡張に関連した嘔気の原因になることもしばしばある。

嘔気・嘔吐の化学的機序

種々の治療薬、ことにオピオイドやアルコールは、ドパミンおよびセロトニン受容体を経て化学受容体を刺激する。さらに、高カルシウム血症や尿毒症、低ナトリウム血症で認められる嘔気・嘔吐も同一機序によって生ずる。消化管運動促進薬の併用・非併用によらず、ドパミン受容体拮抗薬とセロトニン受容体拮抗薬との併用が有効であることが多い。

嘔吐の中樞神経系機序

脳内実質病変に随伴した脳浮腫による二次的な脳圧亢進は、嘔吐中枢を直接刺激して嘔気・嘔吐をきたす。脳浮腫を軽減するコルチコステロイドは最も有効な治療である。さらに、脳圧亢進によりヒスタミンレセプターが刺激されることから、抗ヒスタミン薬が奏効する場合もある。

嘔吐の前庭系機序

前庭由来の嘔気・嘔吐は体動時に増強する嘔気の特徴であり、耳鳴りや難聴、頭蓋骨の痛みを伴う場合もあればこれらの症状を伴わない場合もある。オピオイドやア

スピリンも前庭由来の嘔気の原因となる場合がある。聴神経腫瘍（第VIII脳神経腫瘍）や骨転移でも同様に、これらの症状をきたすことがある。

可能な限り原因薬物を中止し、抗ヒスタミン薬や抗コリン薬を投与開始すべきである。

制吐剤

制吐剤により嘔気・嘔吐の緩和が得られるが、症状出現後から投与するよりも、むしろ予防的に投与を開始する方が有効である^{1, 30, 33}。疼痛管理の際と同様、予防治療によりほとんどの嘔気・嘔吐症状をコントロール可能である。制吐剤を選択するにあたっては、作用機序や個々の患者の症状の病態生理を理解する必要がある。

制吐剤として使用される薬物と分類を表15.5に示す。疾患そのものによる嘔吐に対しては単一薬物による治療が効果的である。

フェノチアジン

フェノチアジンは化学受容体誘発帯（chemoreceptor trigger zone：CTZ）におけるドパミン受容体を阻害する¹。副作用として、錐体外路症状（extrapyramidal symptoms：EPS）（稀）や鎮静、過敏症、低血圧がよく認められる。フェノチアジンは比較的安価な制吐剤であり、オピオイドによる嘔気や化学療法によらない原因不明の嘔気の予防に有効であることが多い。これらの薬物により、患者によっては症状の鎮静化が得られる可能性がある^{1, 30}。

ブチロフェノン

ブチロフェノンはドパミン受容体阻害薬である。主な副作用として、鎮静や不随意反応がある^{1, 30}。一般的には、フェノチアジンに比べて本剤の鎮静効果は強い。軽度の嘔気のみを有する患者から、せん妄、幻覚、興奮などの精神神経症状を伴う患者にまで選択される優れた薬である^{1, 30}。

ベンザミド系薬剤

メトクロプラミドなどのベンザミド系薬剤はCTZに存在するドパミンレセプターを阻害し、末梢では食道括約筋のトーンスを増加させるとともに胃排出を改善し、小腸蠕動を亢進させる^{1, 30}。メトクロプラミドは主として運動促進効果を目的に使用される。主な副作用として、

錐体外路症状（3～31%）、落ち着きのなさ、眠気、倦怠感、嘔気、下痢がある^{1, 30}。

メトクロプラミドは主として、自律神経失調や腹水、腹腔内腫瘍の増大、オピオイドによる消化管蠕動の低下に伴う胃排泄遅延の改善を目的に投与される^{1, 29, 30}。本剤の使用により便秘の軽減効果も期待される。

セロトニン受容体阻害薬

セロトニン受容体阻害薬は、上部消化管やCTZに存在するpostremaのセロトニン受容体を末梢性に阻害する。本剤は主に化学療法に伴う急性の嘔気・嘔吐に対して投与される。上腹部の放射線療法による嘔気・嘔吐の予防にも有効であり、化学療法による急性の嘔気・嘔吐の予防を目的とした前治療としても有効かつ安全である³³。経口と静脈内投与では効果に差はない³³。主な副作用として、頭痛、便秘、傾眠、心電図変化がある³⁰。

パロセトロン半減期は他剤に比して有意に長いことから、遅発性嘔気・嘔吐のコントロールを必要とする患者に対して他のセロトニン受容体阻害薬よりも使用頻度が高い。

ベンゾジアゼピン

ベンゾジアゼピンは、嘔気・嘔吐の既往または予期される嘔気・嘔吐に不安を抱えている患者に対して有用な薬物である。主な副作用として、鎮静、混乱、健忘、早口な喋りがある²²。

コルチコステロイド

コルチコステロイドはさまざまな原因による嘔気や嘔吐に対して有効であり、単独もしくは他の薬物と併用して投与される。作用機序は明らかにされていないが、中枢性および末梢性の作用を有する。コルチコステロイド（一般的にはデキサメタゾン）は脳圧亢進や消化管閉塞が原因の嘔気・嘔吐に対して投与される。副作用として、食欲亢進、気分の変調、不安、多幸症、頭痛、金属様の味覚の変化、腹部不快感、高血糖がある。

抗コリン薬

抗コリン薬は、主に消化管運動異常を伴う嘔気に対して投与される。本剤は嘔吐中枢のアセチルコリンを阻害する³⁰。治療に不応性の嘔気や消化管運動に関連した嘔気に対して用いられることが多い。主な副作用に、尿閉、

表 15.5 制吐剤

分類	薬物 (商品名)	投与経路	作用機序	作用部位	副作用	備考
フェノチアジン	ヘルフェナジン (Triafon)	経口, 注射	DA	CTZ	EPS, 鎮静, 低血圧	プロクロルペラジンが最も有効な薬物である; ヘルフェナジンは高用量の静注が有効の場合あり; プロクロルペラジンには持続徐放カプセルがあるが粉砕は不可
	フロクロルペラジン (Compazine)	経口, 坐剤, 注射				
	プロメタジン (Phenergan)	経口, 坐剤, 注射				
	チエチルペラジン (Torecan)	経口, 坐剤, 注射				
プロチロフェノン	ドロペリドール (Inapsine)	経口, 注射	DA	CTZ	EPS, 鎮静	長時間作用のために稀にEPSを認める; ドロペリドールはハロペリドールと比較して鎮静効果が強い
	ハロペリドール (Haldol)	経口, 坐剤, 注射				
ベンザマイド	メトクロプラミド (Reglan)	経口, 坐剤, 注射	DA または高用量で5HT ₃	CTZ	EPS, 鎮静, 倦怠感, 下痢, 嘔気	初期の飽満や食欲不振にも有効
セロトニン阻害薬	ドラセトロン (Anzemet)	経口, 注射	5HT ₃	CTZ, PGSEC	頭痛, 下痢, 便秘, 傾眠	コルチコステロイドとの併用で効果増
	グラニセトロン	経口, 注射			頭痛, 下痢, 便秘, 傾眠	
	オンダンセトロン (Zofran)	経口, 注射				
ベンゾジアゼピン系	ロラゼパム (Ativan)	経口, 注射	BDZ	不明	鎮静, 混乱, 健忘, 早口な喋り	予期される嘔気/不安に対して有効; ロラゼパムは舌下可
	ジアゼパム (Valium)	経口, 注射				

(次ページへ続く)

(表 15.5 : 前ページより続き)

コルチコステロイド	デキサメタゾン (Decadron)	経口, 注射	不明	不明	食欲亢進, 不安, 気分の変調, 多幸症, 頭痛, 金属様の味覚変 化, 高血糖	5HT ₂ との併用により最大効果が 得られる
抗コリン薬	スコプラミン (Transderm)	貼付	ACH	嘔吐中枢	尿閉, 眼球乾燥, 便秘	運動に関連した嘔気の有効
カンナビノイド	ドロナビノール (Marinol)	経口	不明	CNS	気分の変調, 食欲亢進, 低血圧, 頻脈	若年患者に耐容性あり; 粉碎投与 可

ACH : 抗コリン薬 BDZ : ベンゾジアゼピン CNS : 中枢神経系 CTZ : 化学受容体誘発帯 DA : ドパミン受容体拮抗薬 EKG : 心電図 EPS : 離体外路症状 5HT₂ : セロトニン阻害薬 PGSEC : 末梢の消化管からの嘔吐中枢への刺激
 *Triaflon (Schering, Kenilworth, NJ 07033); Compazine (Glaxo Smith Kline, Research Triangle Park, NC 27709); Phenergan (Wyeth, Madison, NJ 07940); Torecan (Novartis Summit, NJ 07901; Roxane, Columbus, OH 43228; and Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT 06877-0368); Inapsine oral injection (Akorn Inc, Buffalo Grove, IL 60089 and Taylor Pharmaceuticals, San Clemente, CA 92673-6232); Haldol (Ortho McNeil, Raritan, NJ 08869-0602); Reglan (Wyeth, Madison, NJ 07940 and Schwarz Pharma, Mequon WI 53092); Anzemet (Aventis, Kansas City, MO 64137-1405); Kytril (Roche Laboratories, Nutley, NJ 07110); Zofran (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709); Ativan oral injectible (Wyeth, Madison, NJ 07940 and Baxter Healthcare, Round Lake, IL 60073); Valium (Roche Pharmaceuticals, Morgantown, WV 26504-4310); Decadron, Merck (White House Station, NJ 08889-1000); Transderm (Sandoz, Princeton, NJ 08540 and Mylan Pharmaceuticals, Morgantown, WV 26504-4310); Marinol (Roxane, Columbus, OH 43228).

表 15.6 止痢薬および緩下薬

分類	薬物 (商品名)	投与経路	作用機序	副作用
止痢薬				
膨張剤	シリウム (Metamucil, Ctrucel)	粉末, 咀嚼剤, 液体	腸管からの水分吸収	腸管閉塞, 下痢, 腹部痙攣, 便秘
	カルシウム ポリカルボフィル (FiberCon)	咀嚼錠		
	アタブルグイト (Kaopectate)	咀嚼錠, 液体		
消化管運動抑制薬	ロペラミド (Imodium)	カプセル錠, 液体	消化管蠕動の抑制, 通過時間の延長	発疹, 嘔気, 嘔吐, 口内乾燥, 腸管攣縮, 便秘
	ジフェノキシレート (Lomotil)	カプセル錠, 液体		
その他の止痢薬	オクトレオチド (Sandostatin)	静注	ソマトスタチン類似, 水分減少	発疹, 紅潮, 浮腫, 倦怠感, 頭痛, 眩暈, 肝障害
緩下薬				
便軟化薬	ドキュセート (Coface)	カプセル, 液体	便の表面張力を減少させて便を軟化する	下痢, 腸管攣縮
刺激薬	センナ (Senokot)	錠剤		下痢, 腸管攣縮
	ビスコディル (Dulcolax)	錠剤, 挿肛, 直腸内溶解		
膨張性下剤	シリウム (Metamucil, Ctrucel, Perdiem)	顆粒, 粉末, 咀嚼剤	便中の水分保持	下痢, 腸管攣縮, 便秘, 腸管閉塞
高浸透圧性下剤	グリセリン	挿肛剤, 口腔内溶液	局所刺激	頭痛, 嘔吐, 眩暈, 混乱, 下痢
潤滑下剤	ミネラルオイル	直腸内溶液	局所刺激	頭痛, 嘔吐, 眩暈, 混乱, 下痢
塩性下剤	水酸化マグネシウム (Milk of Magnesia)	錠剤, 液体	腸管内への水分貯留	眩暈, 視力障害, 呼吸困難, 嘔気, 便秘
浸透圧下剤	リン酸化ナトリウム (Fleet)	錠剤	不明	気分の変調, 食欲亢進, 低血圧, 頻脈

*Metamucil (Proctor & Gamble, Cincinnati, OH 45241); Citrucel (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709); FiberCon (Lederle Laboratories, Philadelphia, PA 19101-1245); Kaopectate (Pfizer, New York, NY 10017-5755); Imodium (Ortho McNeil, Raritan, NJ 08869-0602); Lomotil (Searle, Skokie, IL 60077); Sandostatin (Novartis, Summit, NJ 07901); Colace (Purdue, Samford, CT 06901-3431); Senokot (Purdue, Samford, CT 06901-3431); Dulcolax (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709); Perdiem (many manufacturers); Milk of Magnesia (many manufacturers); Fleet (CB Fleet Company, Lynchburg, VA 24506).