

肝硬変の診断と治療

藤田医科大学 消化器内科学
川部直人

肝硬変 診療ガイドライン 2020



第1章 疫学

第2章 診断

第3章 治療

- (1) 栄養療法
- (2) 抗ウイルス療法
- (3) 肝庇護療法など
- (4) 非ウイルス性肝硬変の治療

第4章 肝硬変合併症の診断・治療

- (1) 消化管出血，門脈圧亢進症
- (2) 腹水
- (3) 肝腎症候群
- (4) 肝性脳症
- (5) 門脈血栓症
- (6) サルコペニア・筋痙攣
- (7) その他

第5章 予後予測

第6章 肝移植

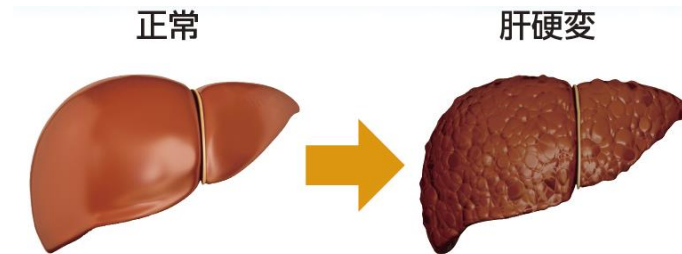
本日の内容

肝硬変の診断と治療

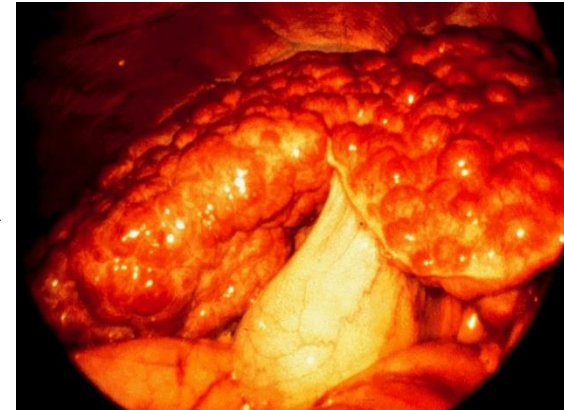
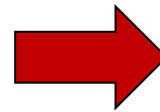
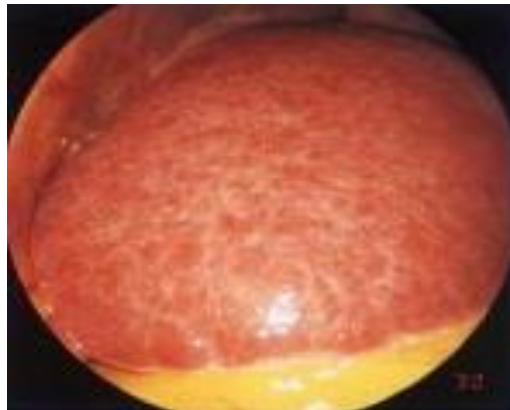
1. 肝硬変の原因と病態
2. 肝硬変の症状・合併症と治療

肝硬変とは

- 肝臓の中に**線維**が多くなって、**肝臓が硬くなり**
正常な**機能**を**果たせ**なくなった状態
- 慢性肝疾患の最終形態



慢性肝炎



肝硬変

慢性肝疾患の原因

➤ ウイルス性

B型慢性肝炎

C型慢性肝炎

➤ 自己免疫性

自己免疫性肝炎(AIH)

原発性胆汁性胆管炎(PBC)

➤ 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

➤ アルコール性

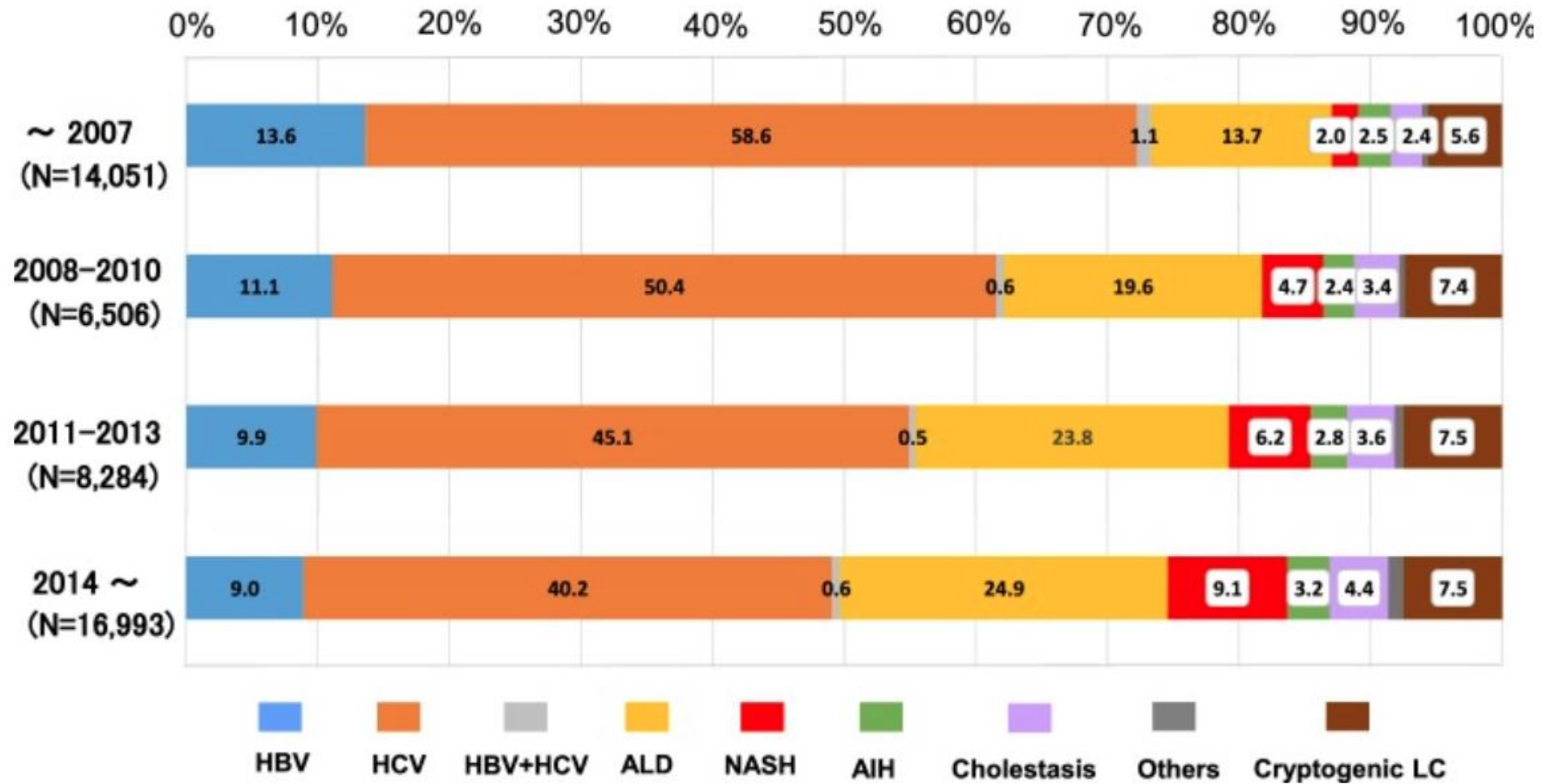
➤ 代謝性

ヘモクロマトーシス

ウイルソン病

➤ その他

肝硬変の成因の推移



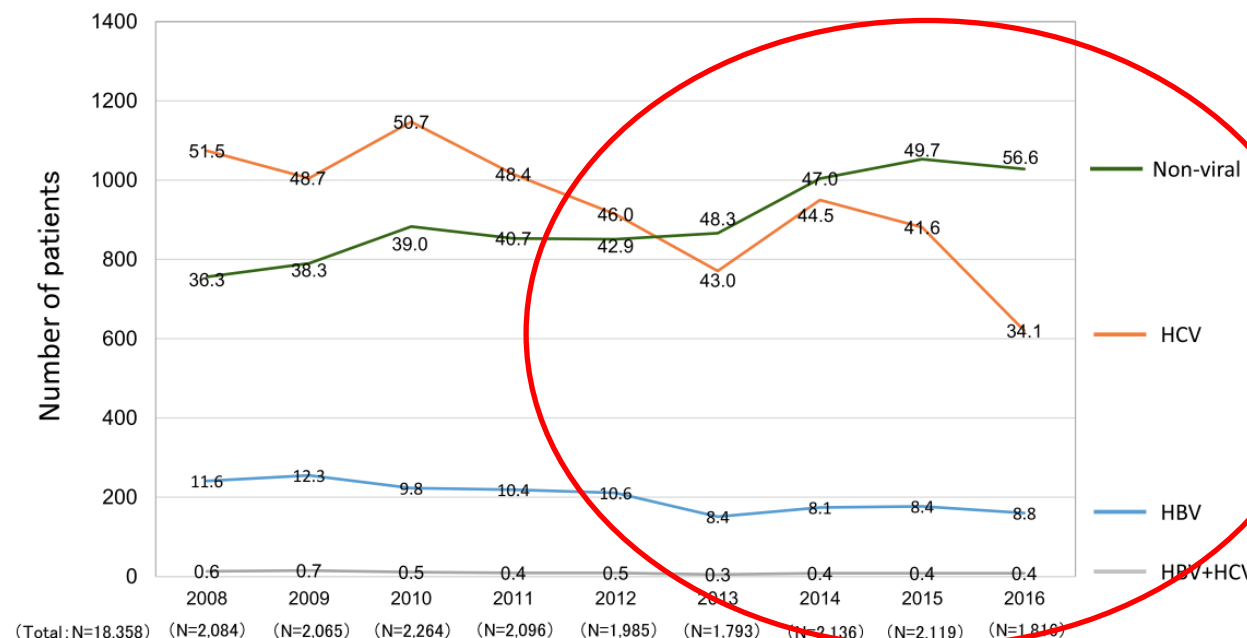
BQ 1-1

肝硬変の原因や病態はどのようなものか？

回答

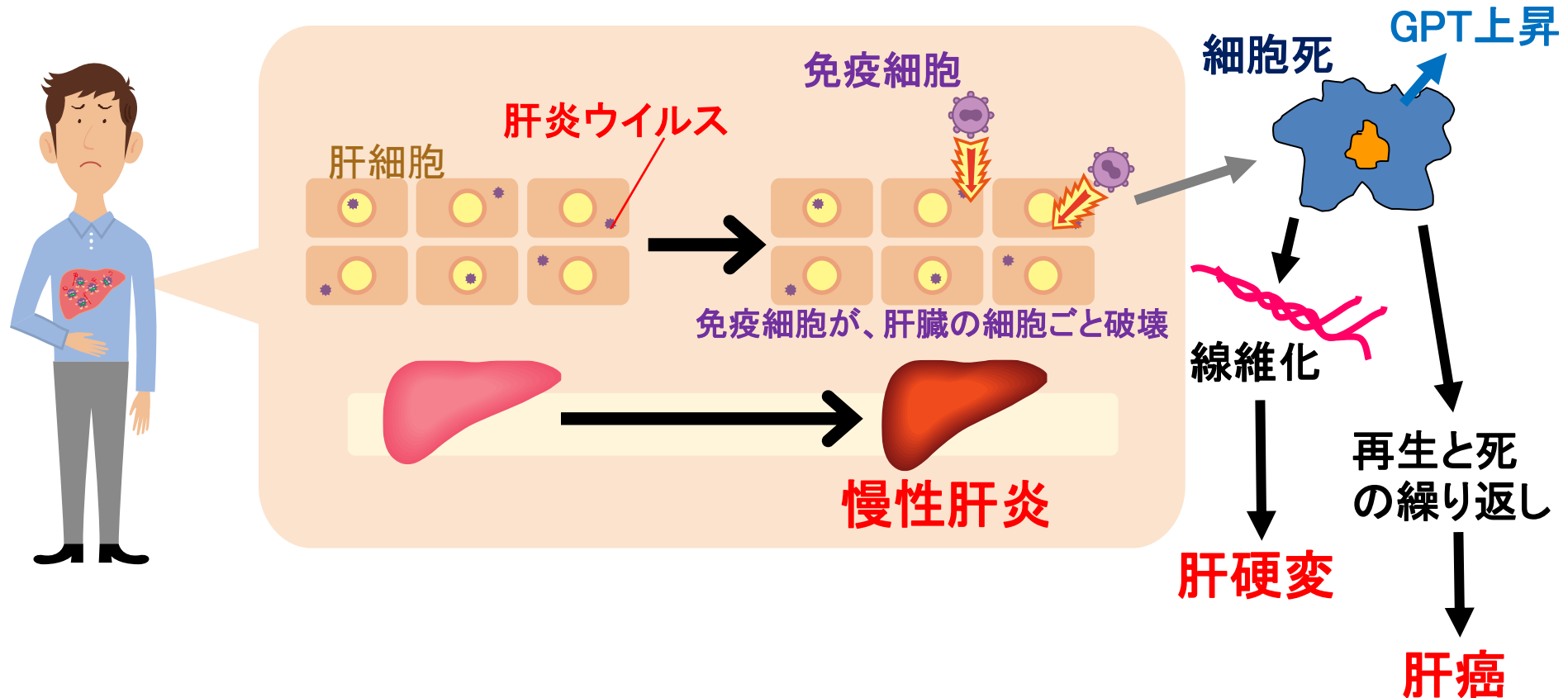
- 肝細胞の壊死・脱落と再生の過程で、線維化と肝類洞の毛細血管化を生じることによって成立する。肝実質細胞の減少、線維化と構造改築による血流障害、門脈-大循環シャント形成、などにより、門脈圧亢進、腹水、肝性脳症、肺障害、心障害、腎障害、血清ナトリウム低下などを引き起こす。さらに肝細胞癌発生の危険性が高い。わが国の肝硬変の成因別頻度はC型肝炎が最多であるが近年減少傾向にあり、NASHなど非B非Cの頻度が増加傾向にある。

初めて肝硬変と診断された患者数の推移



B型・C型慢性肝炎から肝硬変・肝癌へ

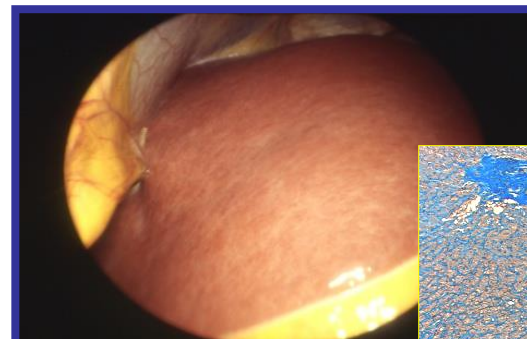
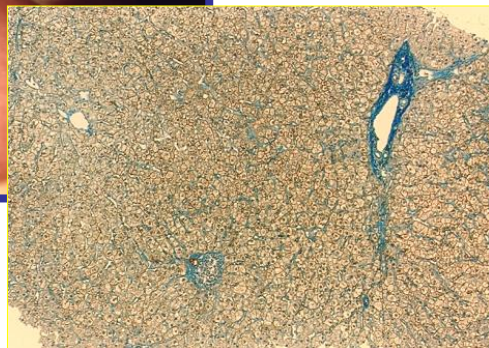
- B型またはC型肝炎ウイルスが肝臓の細胞に感染すると、体内の免疫細胞が肝臓の細胞ごと破壊してしまう
- これにより肝臓の炎症が起こり、慢性肝炎になる



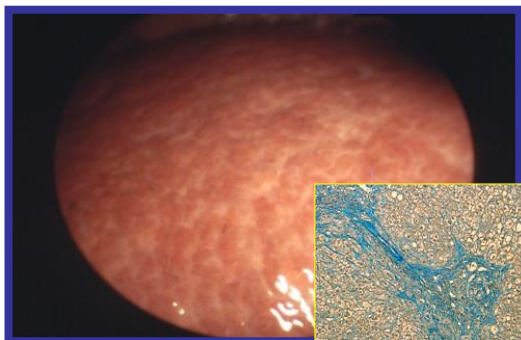
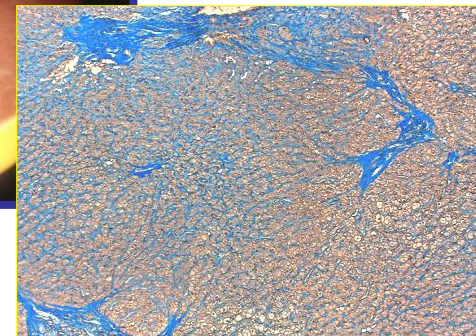
肝線維化の進行



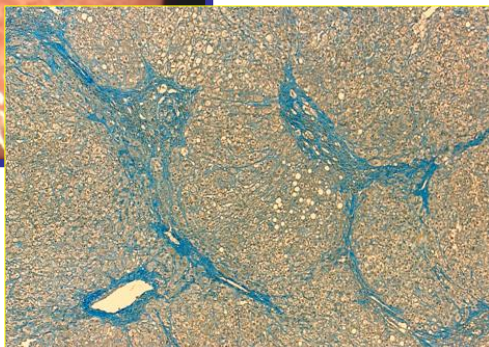
F1



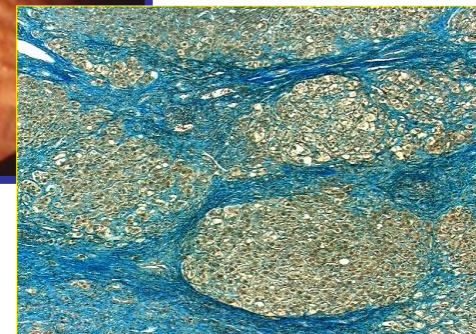
F2



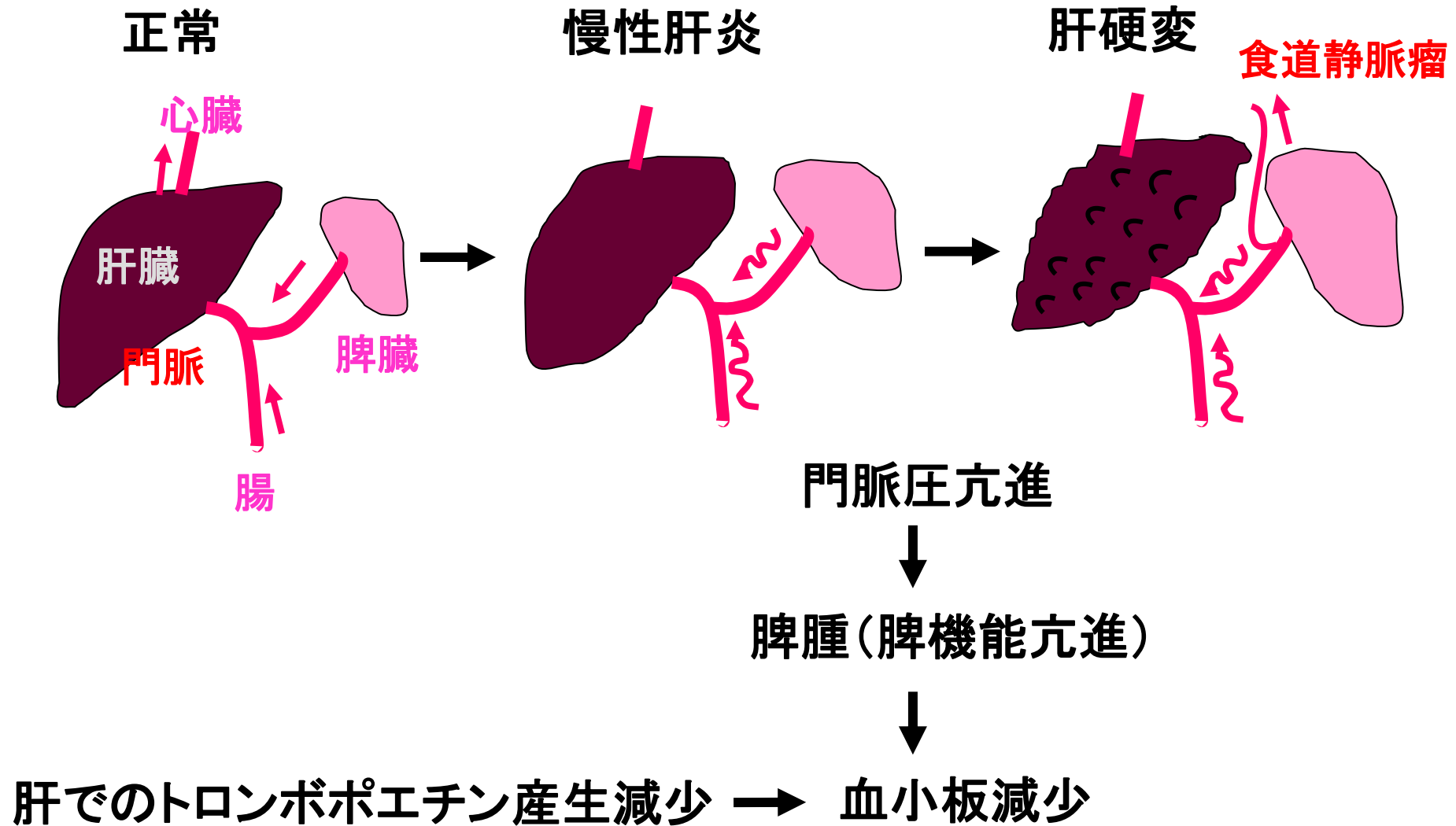
F3



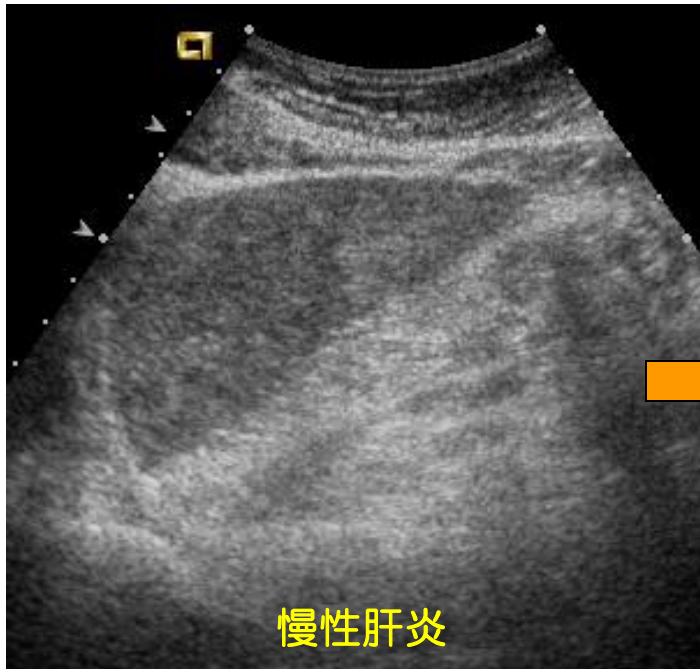
F4



肝炎の進行と血小板数低下

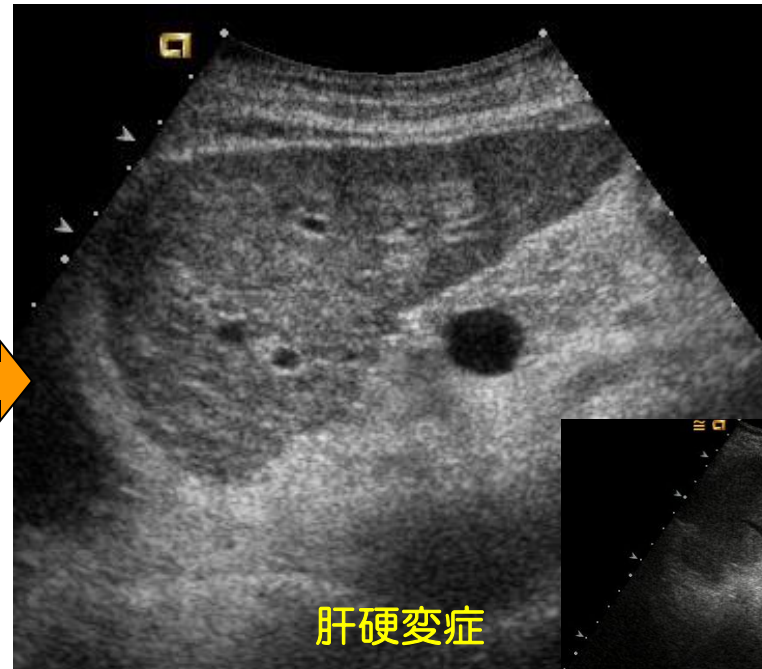


肝硬変の超音波画像



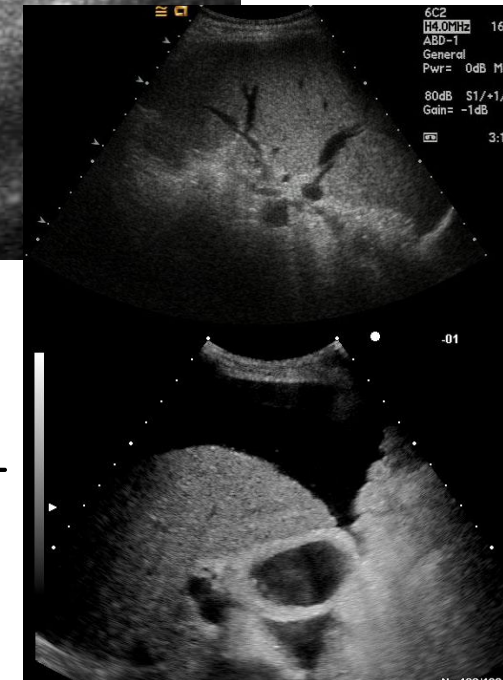
慢性肝炎

肝腫大（主に左葉で）
肝辺縁やや鈍化
肝表面の不整
内部エコーパターン不均一
脾腫



肝硬変症

肝左葉腫大・右葉萎縮
肝辺縁鈍化
肝表面の不整・凹凸
内部エコーパターン不均一
脾腫
胆嚢壁肥厚
腹水 側副血行路



本日の内容

肝硬変の診断と治療

1. 肝硬変の原因と病態
2. 肝硬変の症状・合併症と治療

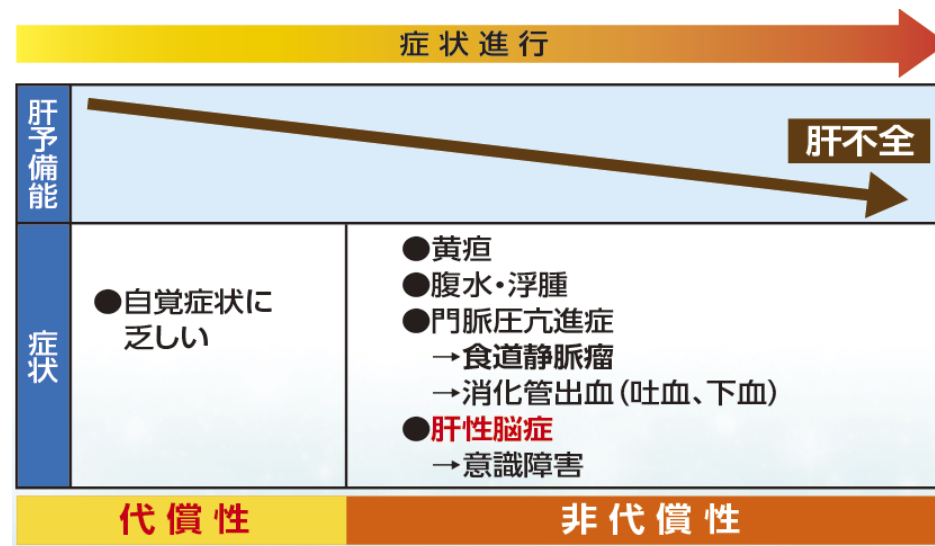
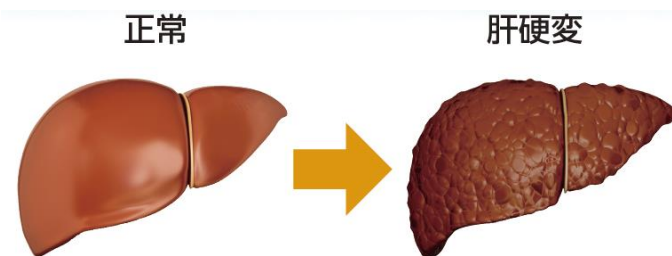
肝硬変の機能的分類

➤ 代償性肝硬変

肝臓の合成能や解毒能が比較的保たれ、症状が現れない

➤ 非代償性肝硬変

黄疸、腹水、肝性脳症などの症状・症候が出現



肝予備能の評価

Child-Pugh分類

	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)	70超	40～70	40未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する。

Child-Pugh分類	A 5 ～ 6 点	➤ 代償性肝硬変
	B 7 ～ 9 点	➤ 非代償性肝硬変
	C 10 ～ 15 点	➤ 非代償性肝硬変

肝硬変の徴候



クモ状血管腫

手掌紅斑
(手のひらが赤い)





腹水



腹壁静脈怒張

女性化乳房



肝硬変の主な症状(肝不全症状)

黄 疸

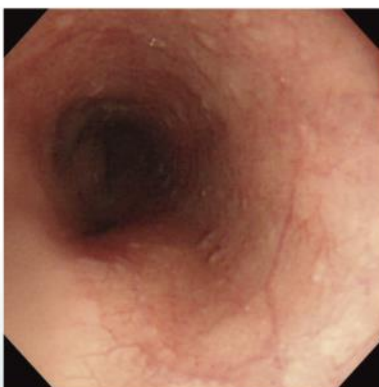
腹水・浮腫

門脈圧亢進症

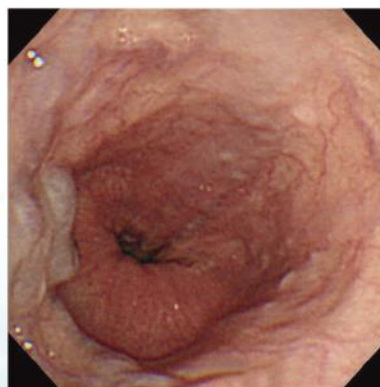
肝性脳症

→ 食道・胃静脈瘤 → 消化管出血

正常



食道静脈瘤

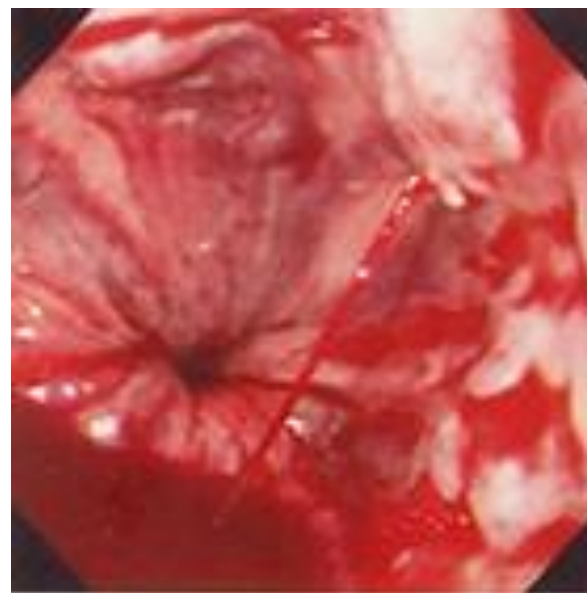
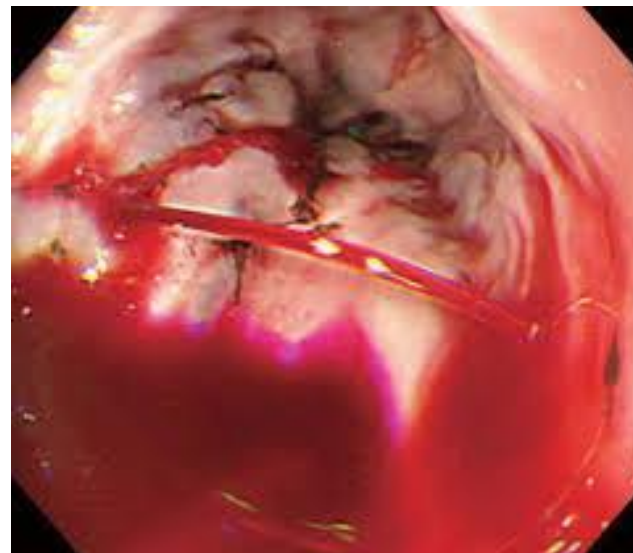
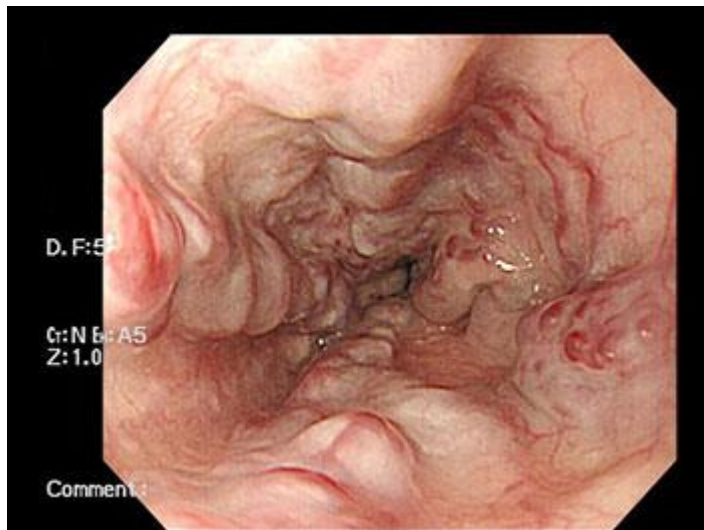


意識障害

肝硬変の症状

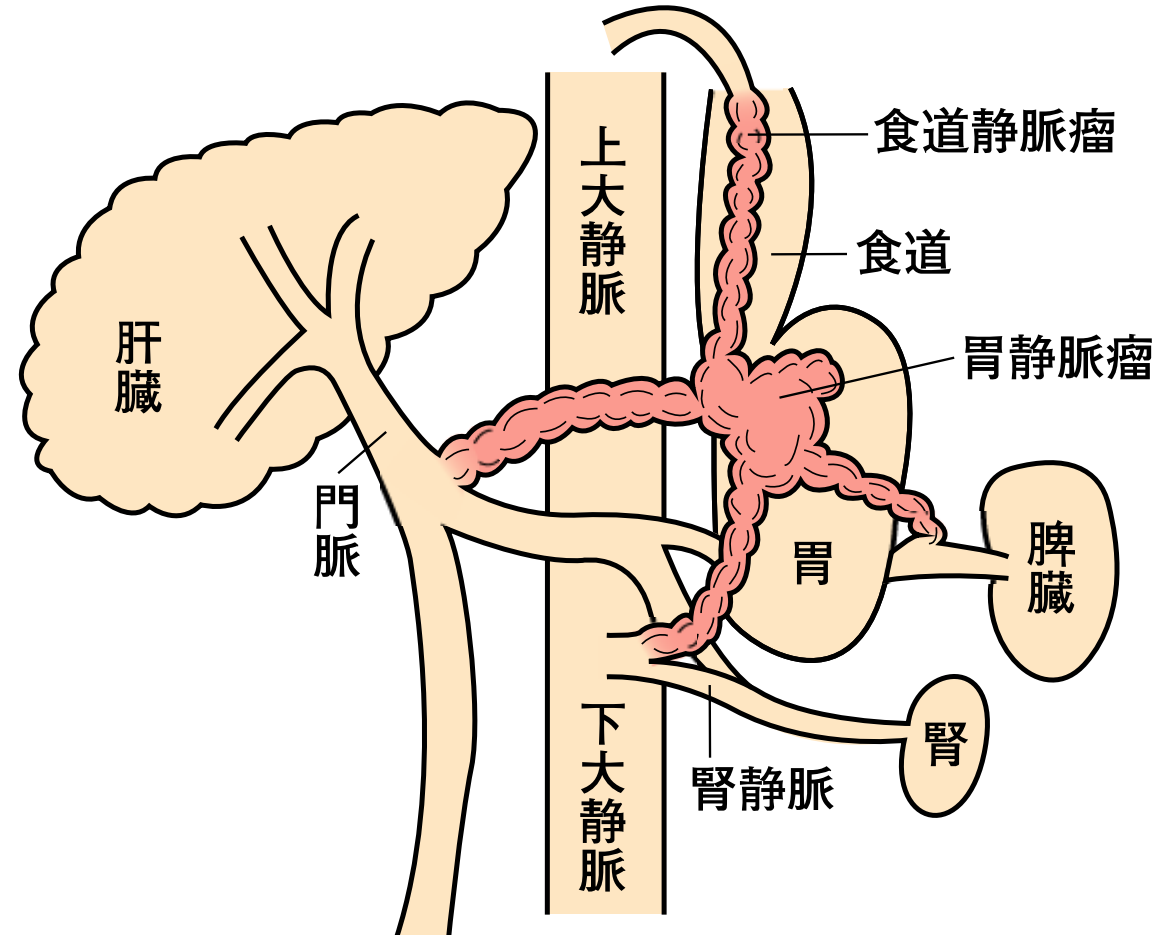
1. 食道静脈瘤・胃静脈瘤
2. 低アルブミン血症
3. 腹水・浮腫
4. 肝性脳症
5. 低亜鉛血症
6. こむら返り
7. 掻痒症

食道静脈瘤



肝硬変に伴う血流の短絡路(バイパス)

門脈圧亢進により肝臓を通りにくくなった**血流が迂回し食道静脈瘤が発達する**



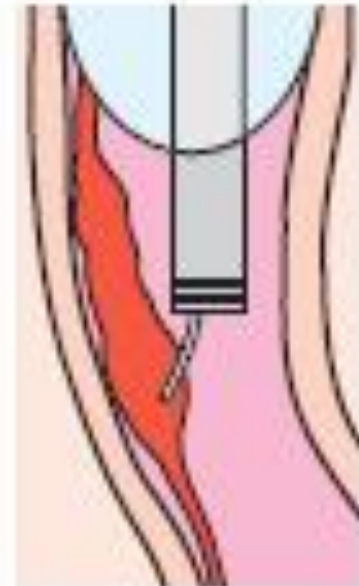
食道静脈瘤の内視鏡治療

➤ 内視鏡的静脈瘤硬化療法

(**E**ndoscopic **i**njection **s**clerotherapy; **EIS**)

静脈瘤内に**硬化剤**を針で注入

(硬化剤:オレイン酸エタノールアミンなど)

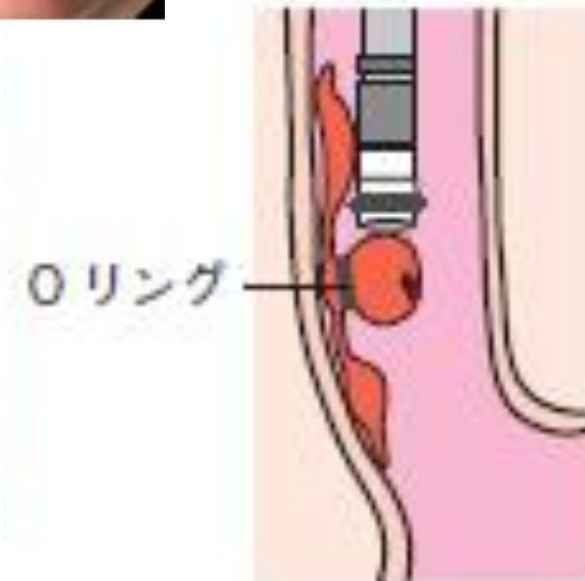


➤ 内視鏡的静脈瘤結紮療法

(**e**ndoscopic **v**ariceal **l**igation; **EVL**)

静脈瘤を**輪ゴム**で結紮

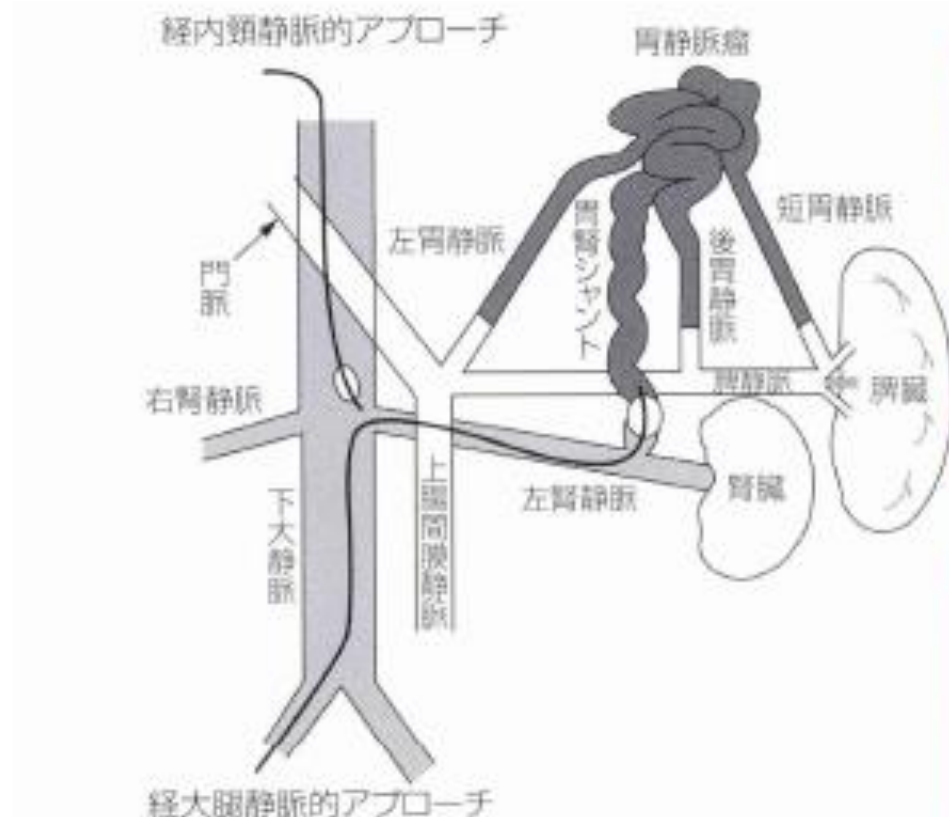
→ 壊死・脱落



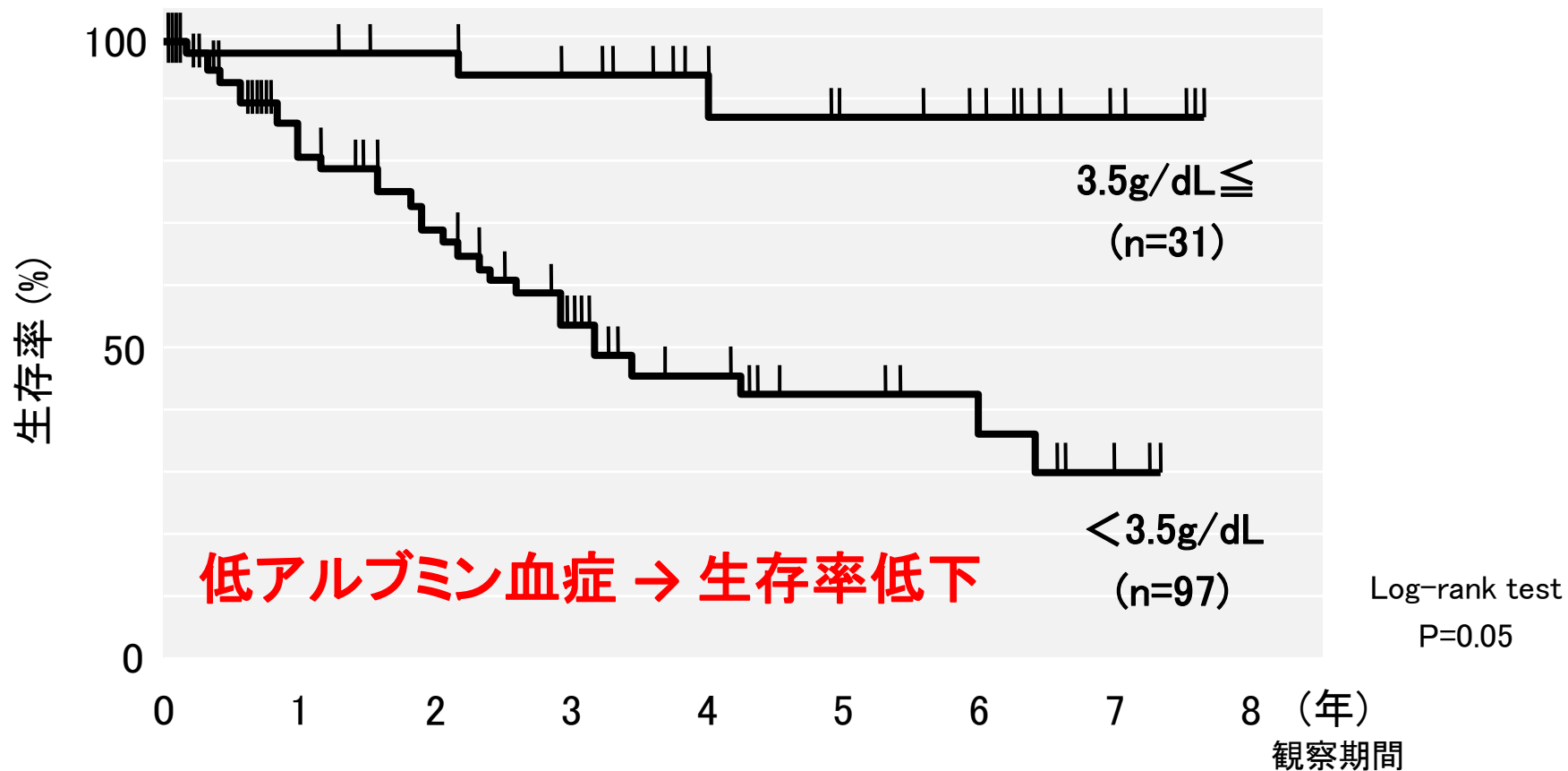
胃静脈瘤のIVR治療(Interventional Radiology)

➤ バルーン下逆行性経静脈的塞栓術

(Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration; B-RTO)



肝硬変患者の血清アルブミンと生命予後



➤ 血中アルブミン低下 → 血漿浸透圧低下
→ 水分が血管外へ漏れ出す → 腹水・浮腫

肝硬変におけるアルブミン低下の要因

- **アルブミン**は**肝臓で合成**されるが、肝硬変では肝機能が低下しているため 合成が低下する
- 肝硬変ではアルブミン合成材料のひとつである **分岐鎖アミノ酸 (BCAA)** が**減少**している

分岐鎖アミノ酸

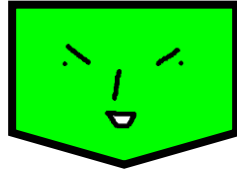
(Branched Chain Amino Acid; BCAA)

➤ たんぱく質を構成する成分＝アミノ酸

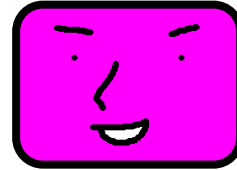
➤ BCAA はアミノ酸の中の



バリン



ロイシン



イソロイシン

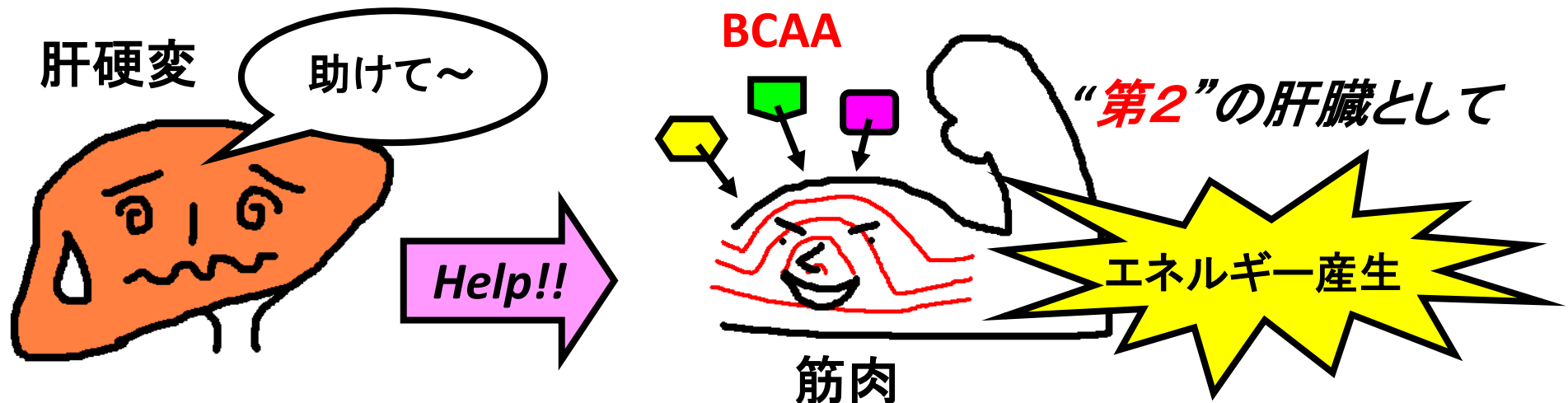
という3つのアミノ酸のこと



➤ 分岐鎖アミノ酸＝バリン、ロイシン、イソロイシン

BCAA とアルブミン の減少

- 肝硬変では肝臓に代わり **筋肉でエネルギーを産生**
- 筋肉では**芳香族アミノ酸 (AAA)** を利用できない
- **BCAA が消費され減少**していく → **アルブミン減少**



BCAAを含む薬剤



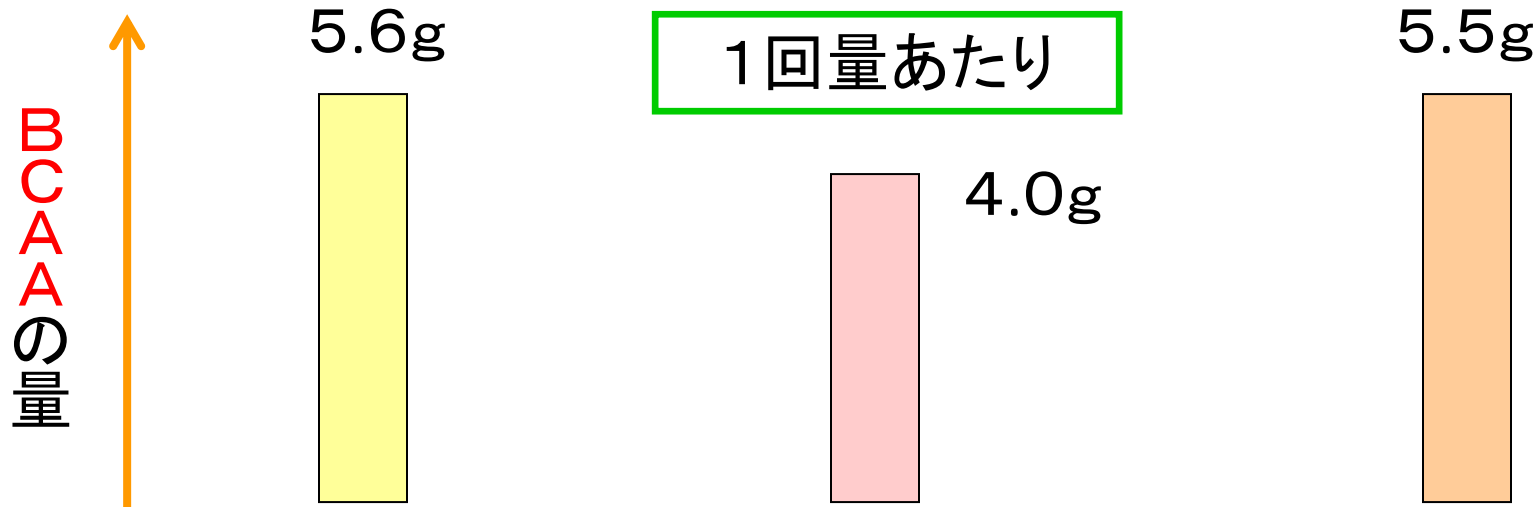
アミノレバンEN



リーバクト



へパンED



アルブミン値 3.5g/dl以下の肝硬変にはBCAAの補充が有効

腹水の治療

➤ 塩分制限 6g/日 以下

➤ 利尿薬:

まず **スピロラクトン** (抗アルドステロン薬)

次に **フロセミド** (ループ利尿薬) 追加

効果不十分 → **トルバプタン (サムスカ)** 追加
(腎集合管に存在し 水分の再吸収に関わる
バソプレシンV2受容体の阻害剤)

第4章. 肝硬変合併症の診断・治療

CQ 4-10

(2) 腹水

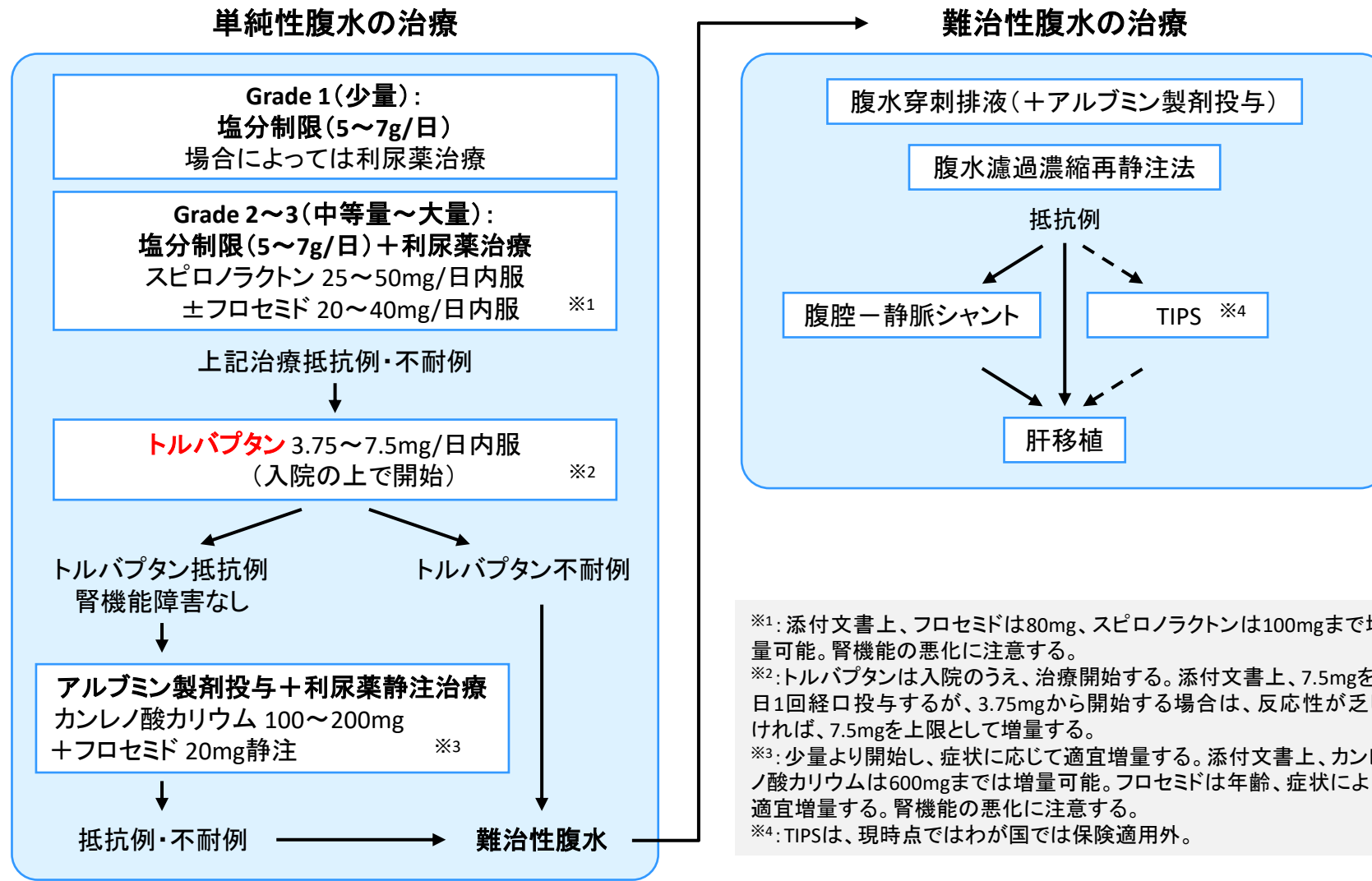
肝硬変に伴う腹水に対するバソプレシン V_2 受容体拮抗薬の推奨される投与時期は？

推 奨

- 既存の利尿薬治療に抵抗性を示す腹水患者には，スピロノラクトン（25～50 mg/日）やフロセミドなどのループ利尿薬（20～40 mg/日）を増量せず，腎機能が温存された早期の段階でのトルバプタンの投与を開始することを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

フローチャート 4: 腹水治療



※1: 添付文書上、フロセミドは80mg、スピロラクソンは100mgまで増量可能。腎機能の悪化に注意する。

※2: トルバプタンは入院のうえ、治療開始する。添付文書上、7.5mgを1日1回経口投与するが、3.75mgから開始する場合は、反応性が乏しければ、7.5mgを上限として増量する。

※3: 少量より開始し、症状に応じて適宜増量する。添付文書上、カンレノ酸カリウムは600mgまでは増量可能。フロセミドは年齢、症状により適宜増量する。腎機能の悪化に注意する。

※4: TIPSは、現時点ではわが国では保険適用外。

トルバプタン(サムスカ®) 《用法及び用量に関連する注意》

肝硬変における体液貯留の場合(抜粋) 7.6 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。

腹水の治療

難治性の場合：

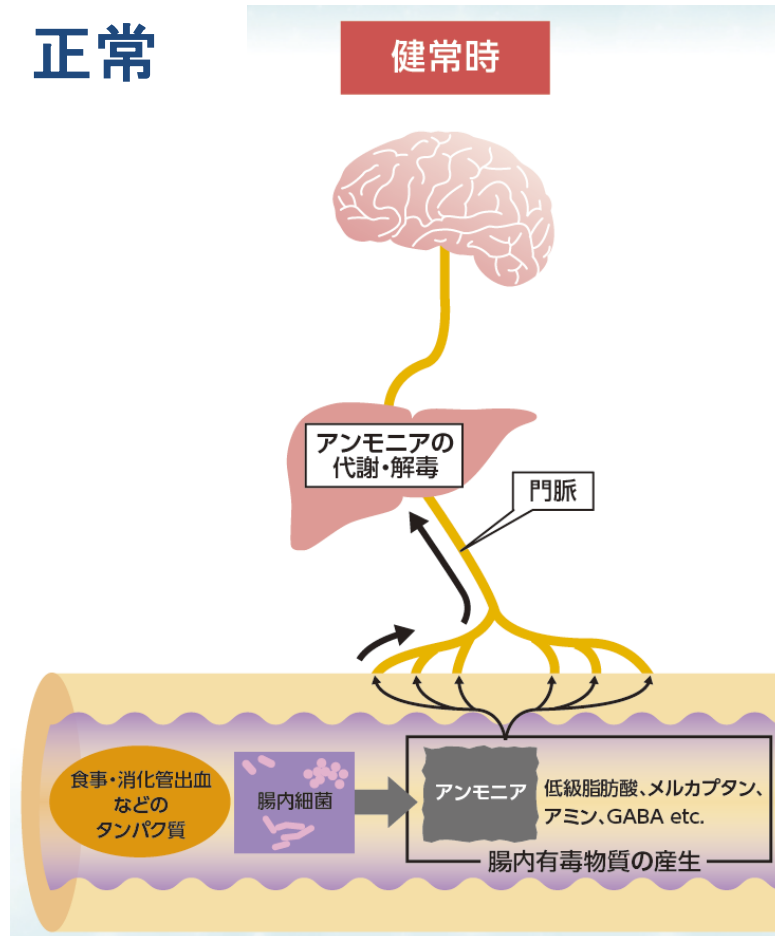
- アルブミン製剤の点滴
- 腹水穿刺排液
- 腹水濃縮再静注（CART）
- デンバーシャント（腹腔静脈シャント）



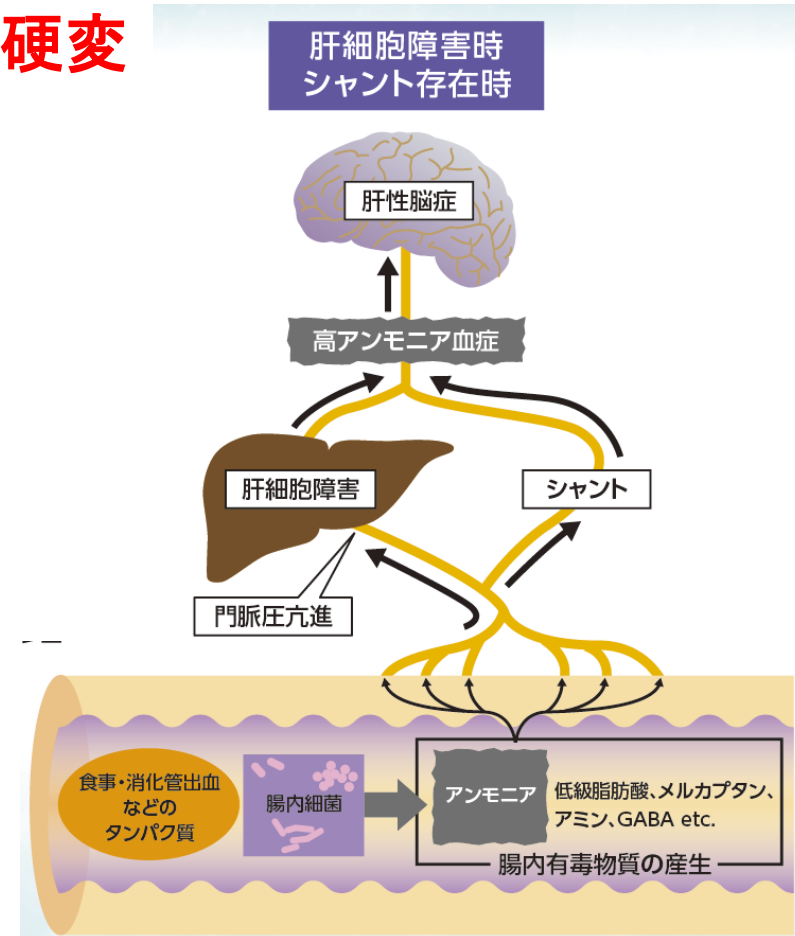
肝性脳症（肝性昏睡）とは

- 肝臓の機能が低下し、**アンモニアなどの有害物質を除去できなくなり**精神神経症状をきたした状態

正常



肝硬変



肝性脳症の症状

●初期症状:

- ・ 人格・行動の微妙な変化
- ・ 判断力の低下、睡眠パターンの乱れ
- ・ 認知症、うつ病などと鑑別が必要

●羽ばたき振戦

●見当識障害、眠気・睡眠状態、錯乱

●昏睡

●肝性口臭

“腐った卵とニンニクの混じった臭い”

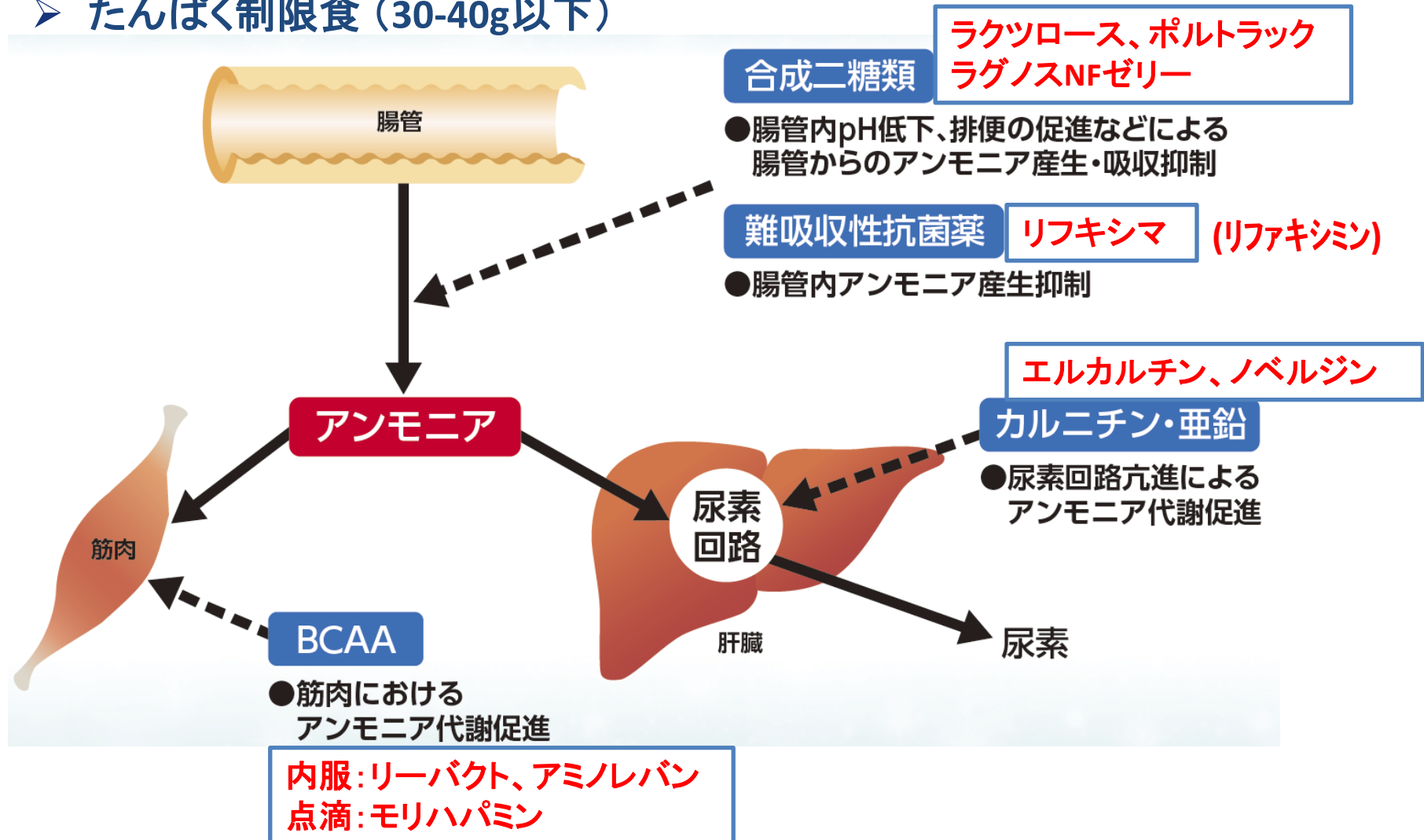


誘因

- 便秘
- 高たんぱく食(ステーキなど)、消化管出血
- 脱水(利尿剤)

4. 肝性脳症の治療

- 便通(1日1~2回の排便)
- たんぱく制限食(30-40g以下)



第4章. 肝硬変合併症の診断・治療

CQ 4-13

(4) 肝性脳症

肝性脳症に対して腸管非吸収性抗菌薬は有用か？

推奨

- 腸管非吸収性抗菌薬の投与は、肝性脳症の治療薬として初発・再発を問わず有効であるため、肝性脳症の基本的な治療として実施することを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：A】

リフキシマ® 国内第Ⅲ相試験

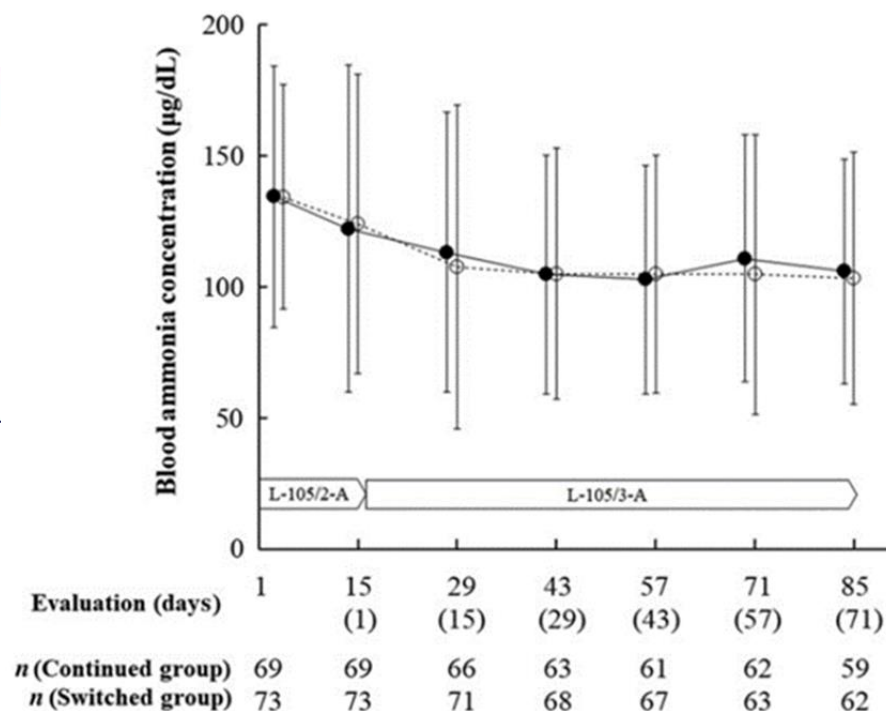
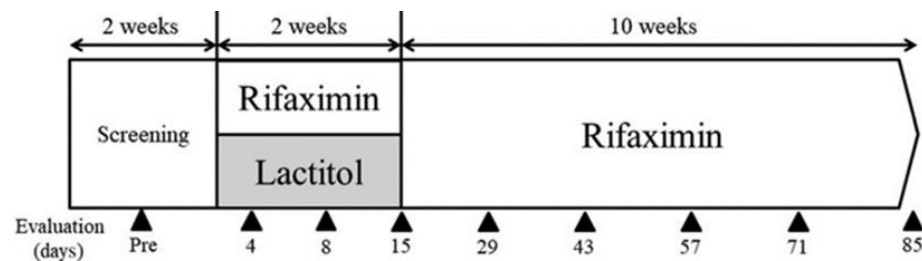


Hepatology Research 2018; 48: 411-423

doi: 10.1111/hepr.13045

Original Article

Efficacy and safety of rifaximin in Japanese patients with hepatic encephalopathy: A phase II/III, multicenter, randomized, evaluator-blinded, active-controlled trial and a phase III, multicenter, open trial



肝硬変の随伴症状の治療

➤ 低亜鉛血症

ノベルジン (亜鉛製剤) 投与 → 尿素サイクルの活性化

➤ こむら返り

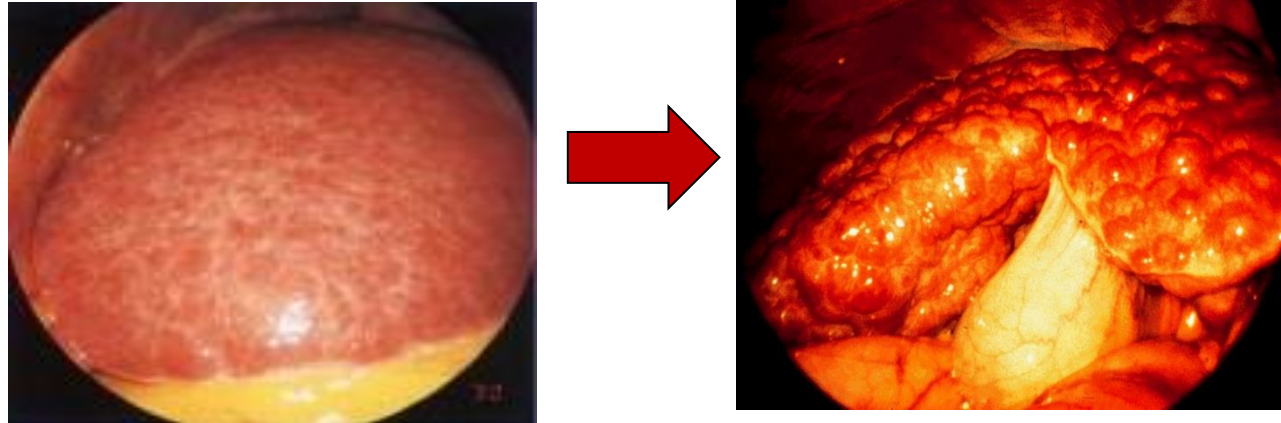
エルカルチン (カルニチン製剤) 投与

➤ 掻痒症

肝疾患では難治性の 痒み を有する場合がある
レミッチ (ナルフラフィン) が有効

肝硬変の治療

- **肝線維化**の進展抑制や改善が重要
 - 肝炎ウイルスの排除、抑制
 - ALT の低下、正常化



- 肝移植（脳死、生体）

肝硬変 合併症の治療薬

- 腹水・浮腫 : **トルバプタン** (サムスカ®; 2013年)
- 低アルブミン血症 : **BCAA製剤** (リーバクト®; 1996年)
- 脳症 : **BCAA製剤** (アミノレバニンEN®; 1988年, ヘパニンED®; 1991年)
カルニチン製剤 (エルカルチン®; 2014年)
リファキシミン (リフキシマ®; 2016年)
ラクツロース新規製剤 (ラグノスNFゼリー®; 2019年)
- 掻痒症 : **ナルフラフィン** (レミッチ®; 2015年)
- 血小板減少 : **ルストロンボパグ** (ムルプロレタ®; 2015年)
- 低亜鉛血症 : **亜鉛製剤** (ノベルジン®; 2017年)
- 門脈血栓症 : **AT-Ⅲ製剤** (ノスロソ®; 2017年)
- 肺高血圧症 : **マシテンタン** (オプスミット®; 2017年)

障害者手帳認定基準の見直し 2016年4月～

変更点①

【認定対象の拡大】

- チャイルド・ビュー分類C ⇨ **分類Bに拡大**

国際的な肝臓機能障害の重症度分類であるChild-Pugh分類の3段階(A・B・C)のうち、これまで認定基準の対象とされていた分類C(10点以上)に加えて、分類B(7点以上)を対象とする。

変更点②

【1級・2級の要件の緩和】

- 日常生活の制限にかかる指標の見直し

血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の項目のうち1項目以上が3点



肝性脳症、腹水、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の項目のうち**肝性脳症又は腹水の項目を含む3項目以上が2点以上**

肝臓機能障害の新しい認定基準

赤字:変更点

Child-Pugh 分類の合計点数が**7点以上**[※]

Yes

※90日以上の寛解をあいだ後遺において連続して2回以上続くもの。

肝性脳症、腹水、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の項目のうち肝性脳症又は腹水の項目を含む3項目以上が2点以上^{*}

Yes

No

a～jのうち、
5項目以上が
認められるもの。

a～jのうち、
aからgまでの1つを
含む3項目以上が
認められるもの。

a～jのうち、
aからgまでの1つを
含む3項目以上が
認められるもの。

a～jのうち、
1項目以上が
認められるもの。

1級

2級

3級

4級

肝臓移植を行った者については、抗免疫療法を要しなくなるまでは、障害の除去(軽減)状態が固定したわけではないので、抗免疫療法を必要とする期間中は、当該療法を実施しないと仮定して、1級に該当するものとする。

補完的な肝機能診断	a 血清総ビリルビン値が5.0mg/dl以上
	b 血中アンモニア濃度が150μg/dl以上
	c 血小板数が50,000/mm ³ 以下
症状に影響する病歴	d 原発性肝がん治療の既往
	e 特発性細菌性腹膜炎治療の既往
	f 胃食道静脈瘤治療の既往
日常生活活動の制限	g 現在のB型肝炎又はC型肝炎ウイルスの持続的感染
	h 1日1時間以上の安静臥床を必要とするほどの強い倦怠感及び疲労感が月7日以上ある
	i 1日に2回以上の嘔吐あるいは30分以上の嘔気が月に7日以上ある
	j 有痛性筋けいれんが1日に1回以上ある

■詳しくは厚生労働省ホームページをご参照ください。

<http://www.mhlw.go.jp/>

多くの自治体で**医療証がもらえる等級**
(自治体により 3級のみ所得制限あり)



病院窓口で医療証を提示すると

自己負担分の全額が免除

(後で指定口座に振り込まれる自治体もあり)

おわりに

- 近年、肝硬変の合併症に対し 多くの薬剤が使用可能になりました
- 使用可能な薬剤を 適切なタイミングで使用するにより、
肝硬変患者さんの予後や QOLを改善することが可能です
- 肝硬変の患者さんに一度は肝臓専門医を受診するようお勧め下さい