

# 肝硬変・慢性肝不全のプライマリケア（病診連携を含めて）

竹越國夫 竹越内科クリニック（富山県）

## SUMMARY

- 慢性肝不全の早期発見には、代償性肝硬変のみならず慢性肝炎患者も注意深く観察する。
- 慢性肝不全の早期発見方法は、黄疸は1ヵ月ごとの肝機能検査により、腹水は3ヵ月ごとの腹部超音波により、また、肝性脳症は問診および羽ばたき振戦陽性による。
- プライマリケア医が治療可能とする慢性肝不全の重症度は、Child-Pugh 分類 A～B（6～9点）である。
- 根本的治療法の乏しい非代償性肝硬変では、低栄養状態に対する栄養療法（経口分枝鎖アミノ酸製剤）が主体となる。

## はじめに

肝硬変は、すべての慢性進行性肝疾患の終末像であり、形態学的に、反復する肝細胞壊死と炎症に引き続き、びまん性に結合織と再生結節形成がみられる病変をいう。臨床的には、肝機能低下と門脈圧亢進および門脈-体循環短絡（シャント）形成の三大要因により、黄疸、腹水、肝性脳症、消化管出血などの肝不全症状を呈する非代償性肝硬変と、同症状のない代償性肝硬変がある。わが国における肝硬変の成因は、最近では80%以上がウイルス性であり、なかでも hepatitis C virus

（HCV）によるものが65%と最も多く、hepatitis B virus（HBV）によるものは12%と少ない。HCV 発見後、純粋にアルコールによるものは13%と少ない。また、非B非C型肝硬変も、4.3%存在する<sup>1)</sup>。

本稿では、プライマリケア医の遭遇することの多いウイルス性の非代償性肝硬変に絞って、プライマリケアとしていかに対処すべきかについて、病診連携を含めて、開業医の立場で述べる。

## I 外来診療における代償性肝硬変の診断

外来診療における代償性肝硬変の臨床的診断は、クモ状血管腫、手掌紅斑、腹壁静脈怒張などの身体的所見、血液・凝固・生化学検査所見（Alb 低下、PT 延長、血小板減少 12 万以下、AST/ALT 比 1.0 以上）、上部消化管内視鏡検査による食道・胃静脈瘤の存在、および肝表面の凹凸不整、肝辺縁の肥厚・鈍化、実質の斑状高エコーなどの腹部超音波所見などによる。肝硬変の成因については、ウイルスマーカー（HBsAg, HBcAb, HCV 抗体）や、自己抗体（抗核抗体、

抗 M2 抗体など）の検索が必要である。しかし、臨床的診断方法のみで、慢性活動性肝炎と代償性肝硬変の鑑別を正確に行うことが困難な場合も多い。成因解明や治療方針決定のため代償性肝硬変の確定診断を要する場合は、肝臓専門医のいる病院内に、腹腔鏡・肝生検を依頼する。患者に負荷のかからない CT 検査、MRI 検査は、門脈-体循環短絡の存在や早期肝癌発見に役立つので病院に依頼する。

## II 外来診療における肝不全症状の早期発見方法

外来診療にて肝不全症状を早期に発見するには、慢性肝炎と考えられていた症例からも肝不全症状が突然出現することがあるので、代償性肝硬変に加えて慢性肝炎症例も注意深く観察する。黄疸の早期発見は、1ヵ月ごとの肝機能検査（T.Bil, D.Bil.）により行う。眼球結膜の黄染は、黄色人種である日本人の場合、総ビリルビン値が3～3.5mg/dL 以上にならないと顕性とはならないからである。

腹水の発見は、体重増加や腹部膨満感の訴えがきっかけとなることが多いが、微量の腹水発見には、3ヵ月ごとの腹部超音波検査が有用である。

肝性脳症の発見には、問診を注意深く行い、反応性の低下、緩慢な動作、記名力の低下などの初期症状に注意を払う。とくに、一緒に住んでいる家族からの情報が重要である。肝性脳症を呈した自験 12 例の実際の訴えをみると、本人からは、「頭がボーとする」、「足がつかずく」、「手が震える」、「字が下手になった」などがあり、家族からは、「目つきがおかしい」、「おかしなことをいう」、「食事を摂らない」、「意識が朦朧としている」な

どがあった。肝硬変例に対しては、毎回診察ごとに、羽ばたき振戦の有無を確認する必要がある。羽ばたき振戦は顕性の肝性脳症の初期に出現することが多く、自覚症状が全くなくとも認められることがある。肝性脳症確認には、血中アンモニア（NH<sub>3</sub>）測定は必須である。現在、NH<sub>3</sub> 測定は、簡易測定機器（富士フイルムメディカル社の DRI-CHEM100 NH<sub>3</sub>、アークレイマーケッティング社のアミチェックメーターなど）を使用すると便利であり、少量の血液で、数分間で、ほぼ正確な結果を得ることができる。NH<sub>3</sub> の正常値は 30～70 μg/dL であるが、高アンモニア血症であっても、臨床症状を伴わない場合は肝性脳症とはならない。肝硬変の肝性脳症には、促進要因を有するもの（cirrhosis with precipitant）と、門脈-体循環短絡によるもの（chronic port-systemic encephalopathy）があり<sup>2)</sup>、chronic port-systemic encephalopathy では、肝性脳症がなくとも常時異常高値をとることが多い。

消化管出血の早期発見は、貧血の原因精査時に、胃・十二指腸潰瘍や急性胃炎などが上部消化

管内視鏡検査により発見されることがある。肝硬変に対して、1年ごとに上部消化管内視鏡検査を行い、Red color signを有する食道・胃静脈瘤

は、専門医のいる病院に、食道静脈瘤結さつ術を依頼しておく。

### Ⅲ 非代償性肝硬変の重症度判定

生活指導や治療の方針決定に、重要である。臨床所見と生化学・凝固検査を組み合わせた **Child-Pugh 分類**は、肝疾患患者の手術時に予後を予測するうえで重要であるが、一般的な重症度判定にも広く用いられている<sup>3)</sup>。プライマリケア医の守

備範囲は、Grade A～B (Child-Pugh, 6～9点)であり、Grade Cは、入院治療が必要となる。ただし、肝癌合併の終末期医療では、Grade Cに対しても、プライマリケア医が行う<sup>4)</sup>。

### Ⅳ 非代償性肝硬変の根本的治療

肝硬変は、慢性進行性肝疾患の終末像であり、治療によりもとの正常な肝へと修復することは不可能である。一般的に、非代償性肝硬変に対する、根本的治療法はないものと考えられている。しかし、HBV陽性 (HBe抗体陽性)の非代償性肝硬変に対して、ラミブジン治療を行い、変異株出現の問題を含みながら、Child-Pugh点数の改善がみられ、予後が延長したとの報告がある<sup>5)</sup>。一方、HCV陽性の非代償性肝硬変に対しては、インターフェロン+リバビリン療法は、副作用の

ため最後まで行うことは困難とされている<sup>6)</sup>。また、ウイルス性慢性肝炎に対する、抗ウイルス療法以外の治療法 (ウルソ<sup>®</sup>、強力ネオミノファーゲンC<sup>®</sup>など)も、非代償性肝硬変に対して有効との報告はない。欧米では、HBVまたはHCV陽性の非代償性肝硬変 (肝癌合併の有無をとわず)は肝移植の対象であり、日本でも、条件が許せば生体肝移植の可能性があることを、プライマリケア医として、認識しておく必要がある。

### Ⅴ プライマリケア医としての非代償性肝硬変の治療

プライマリケア医として、肝不全症状出現時どこまで外来で治療可能なかの守備範囲を知っておくべきである<sup>7)</sup>。黄疸に対する、根本的治療法はない。常時 T.Bil.3mg/dL以上を呈する場合は重症であり、入院とする。

腹水について、腹部膨満が著しい場合、腹痛・腹部圧痛のみられる場合および肝癌合併時は重症であり、入院とする。特発性細菌性腹膜炎や肝癌破裂の合併症確認には、腹水試験穿刺 (蛋白量、

LDH、沈査、培養など)が有用である。腹水の治療は、原則として自宅で安静を保ち、食塩・水分制限 (NaCl 5～7g/日以下、水分 1,000mL/日以下)食とし、利尿剤の静脈注射・経口投与やアルブミン点滴補給を行う。腹水治療時の注意点は、低カリウム血症および肝性脳症の誘発である。腹水量が多くなっても、治療により速やかに消失しない場合は、入院とする。

肝性脳症が発見された場合、まず、誘因として

表1 肝性脳症のグレード分類

		精神神経症状	はばたき振戦	脳波所見
0		異常なし	なし	正常
潜在 (不顕) 性		精神神経症状に異常はみられないが、定量的神経機能試験で異常を検出できる	なし	正常
臨床性	I*	多幸的、抑うつ的、精神活動の鈍化、ぼんやりしている、いらいらして怒りっぽい、落ち着かない	通常なし時に軽度	徐波傾向
	II	錯乱状態、傾眠、見当識低下、異常行動、せん妄状態	みられる	常に異常
	III	ほとんど眠っている、時に目覚める、錯乱状態著しい、反抗的、興奮状態	みられる	常に異常
	IV	昏睡、強い刺激に反応	不能	常に異常
	V	深昏睡、痛み刺激にも無反応	不能	常に異常

\*：初診の患者では異常と判別できないことがあり、レトロスペクティブに診断されることが多い。劇症肝炎ではグレードII以上の脳症 (顕性脳症)がみられる (文献8)より

の、利尿剤の使い過ぎ、消化管出血・下痢・嘔吐・便秘の有無、感染症の有無、鎮静剤投与の有無、多量飲酒の有無などをチェックする。また、**肝性脳症の重症度分類<sup>8)</sup>** (表1)にしたがって、Grade分類をする。原則として、初回の肝性脳症は全例入院の対象と考えるべきだが、肝硬変の診断が十分なされており、肝性脳症の原因が、cirrhosis with precipitantによるものなのか chronic port-systemic encephalopathyによるものかがわかっていて、Grade I程度であれば、外来治療が可能である。事実、肝性脳症の自験12例 (Grade I = 7例, Grade II = 2例, Grade III = 3例)中、Grade Iは、全例、外来で治療可能であった。肝性脳症の急性期には、蛋白制限 (40g/日以下)食とし、分枝鎖アミノ酸製剤 (アミノレバン<sup>®</sup>500～1000mL/日)を500mLあたり3～5

時間かけてゆっくり点滴をする。同時に、ラクツロース (60～90mL/日)を2～3回に分けて経口投与するが、効果不十分または経口摂取が困難な場合は、50～100mLを2～3回に分けて注腸を行う。この間、血中アンモニア値測定にて効果判定を行う。急性期脱出後は、低カリウム血症などの電解質異常や便秘 (1日2～3回の軟便が理想)に注意を払い、経口分枝鎖アミノ酸製剤、ラクツロース・ラクチトールおよび非吸収性抗生物質 (カナマイシン)などで、肝性脳症再発を予防する。消化管出血の治療は、まず、上部消化管内視鏡検査を行い出血原を確認する。消化性潰瘍やびらん性胃炎の場合は、プロトンポンプインヒビター投与で、外来治療可能である。しかし、食道静脈瘤未治療例や Vital sign 異常例は、内視鏡検査を行わないで、直ちに病院に搬送する。

### Ⅵ 非代償性肝硬変に対する栄養療法の是非

非代償性肝硬変には、栄養不良 (**protein-calorie malnutrition**)が60%存在すると報告され<sup>9)</sup>、その原因として、(1)アルブミン合成の低下、(2) glycolysisの低下と gluconeogenesisの増加、(3)分枝鎖アミノ酸代謝の変化、(4)微量元素 (亜鉛など)の摂取不足、(5)蛋白質摂取不足、(7)高グルカゴン血症とインスリン抵抗性増

加による炭水化物不耐、(8)ケトン体の産生低下、(9)食欲不振や消化吸収不良による食品摂取不足などが考えられている<sup>10)</sup>。肝硬変の栄養不良は、肝機能の更なる悪化きたし、腹水、肝性脳症、肝・腎症候群、糖尿病などの合併症を増加させる<sup>9)</sup>。よって、根本的治療法の乏しい非代償性肝硬変に対しては、栄養療法が保存的治療法の中

表2 栄養アセスメント (Subjective global assessment)

<p>I. 栄養歴</p> <p>A. 身長 体重 (現体重, 病気以前の体重, 過去6ヵ月の体重—最高・最低体重, 過去6ヵ月の体重増減)</p> <p>B. 食欲 食事摂取量—過去2週間の食欲 (良い, まあまあ, 悪い) 早期満腹感 (なし, あり) 味覚の変化 (なし, あり)</p> <p>C. 食事摂取量—カロリー, 蛋白質</p> <p>D. 消化器症状—吐気, 嘔吐, 下痢, 便秘, 咀嚼困難, 嚥下困難</p> <p>E. 日常生活自立度—障害なし, 障害あり, 就業可能, 一部就業可能, 歩行可能, 寝たきり</p> <p>II. 身体的所見</p> <p>A. 皮下脂肪の厚さ—上腕三頭筋, 胸部 (良い, まあまあ, 悪い)</p> <p>B. 筋肉の消耗—大腿四頭筋, 上腕筋 (なし, 軽度~中程度, 高度)</p> <p>C. 浮腫・腹水 (なし, 軽度~中程度, 高度)</p>	<p>III. 現在の病状</p> <p>A. 肝性脳症 (なし, ステージI~II, ステージIII, ステージIV)</p> <p>B. 慢性・再発性の感染症 (なし, あり)</p> <p>C. 腎機能 (良い, 低下—透析なし, 低下—透析あり)</p> <p>D. 静脈瘤 (なし, あり—出血なし, あり—出血あり)</p> <p>IV. 栄養アセスメントの評価</p> <p>A. 栄養状態良好</p> <p>B. 中程度の低栄養状態</p> <p>C. 高度の低栄養状態</p> <p>V. 付加情報</p> <p>A. 糖尿病既往</p> <p>B. ビタミン・ミネラル サプリメント</p> <p>C. 他の食品サプリメント</p> <p>D. アルコール</p> <p>E. 治療食</p> <p>F. 治療食に対するコンプライアンス</p> <p>G. 食物不耐, 食物アレルギー</p> <p>H. 薬剤</p>
--	---

(文献12)より

心となる。アメリカ静脈経腸栄養学会は、肝疾患の栄養療法的重要性を指摘し、そのガイドラインをしめした<sup>11)</sup>。すなわち、以下のとおりである。

(1) 肝疾患患者は栄養学的リスクを伴っていて、栄養スクリーニングが施行されるべきである。スクリーニングにおいて、栄養アセスメントと栄養治療計画の必要性が特記される。(2) 肝疾患患者の栄養アセスメントは、ビタミンA, D, E, Kと亜鉛を含む微量栄養素のスクリーニングも行われるべきである。(3) 肝硬変患者では、夜間就寝前捕食を含め1日4~6回の食事にカロリー摂取を分けるべきである。(4) 明らかな肝性脳症の急性期治療では、蛋白制限が施行されるべきである。(5) 蛋白制限は、肝疾患の患者において慢性的に施行されるべきでない。(6) 分枝鎖アミノ酸を

増量した食事や栄養剤は、薬物療法に反応しない慢性肝性脳症にのみ適応されるべきである。(7) 肝硬変合併した肝細胞癌の肝切除患者において、術期の栄養管理は施行されるべきである。

肝硬変患者の栄養状態を把握することは重要で、種々の栄養アセスメント法がある。そのうち、栄養歴、身体的所見、身体計測が含まれている**多変量解析法 (subjective global assessment ; SGA) による栄養アセスメント法 (表2)**が推奨されている<sup>12)</sup>。わが国では、現在、外来で栄養アセスメントを行う習慣はないが、今後、プライマリケア医も、かわりつつある肝硬変患者の食事摂取量 (食欲不振)、体重の変化、皮下脂肪の減少、筋肉の消耗などの情報をカルテに記載すべきものとする。

## VII 経口分枝鎖アミノ酸製剤は、非代償性肝硬変の栄養治療・生活の質 (QOL) の改善に有効か

分枝鎖アミノ酸製剤の作られる以前の時代では、一度、肝性脳症を合併した肝硬変に対して

は、急性期治療の蛋白制限食 (40g/日) が、急性期以後も、肝性脳症発症予防ということで続くことが多かった。しかし、蛋白制限は、栄養不良の肝疾患患者には、明らかに悪影響を起すため、慢性的に施行されるべきでない。欧米では、肝性脳症を伴う蛋白不耐の肝硬変患者には、まず、植物性蛋白の摂取が勧められているが、もともと、米や豆食品など植物性蛋白を多く摂る日本人にはあてはまらない。**経口分枝鎖アミノ酸製剤は、非代償性肝硬変に対して、肝性脳症を予防しながら栄養不良を改善することが報告されている**<sup>13,14)</sup>。とくに、近年、Marchesiniらは、二重盲検法により、経口分枝鎖アミノ酸製剤はラクトアルブミンやマルトデキストリンに比し、非代償性肝

硬変の栄養指標や肝機能を改善し、Child-Pugh点数を下げ、食欲不振やQOLも改善したと報告した<sup>13)</sup>。自験例の検討でも、非代償性肝硬変10例に対する経口分枝鎖アミノ酸製剤 (アミノレバン®EN) の長期投与 (平均28.8ヵ月) の効果を見ると、肝性脳症の発生予防 (9例) に有用であり、腹水消失 (3例)・体重増加 (2例)・血清アルブミン増加 (6例) など低栄養改善も認められた<sup>14)</sup>。ただし、低栄養改善の認められない症例 (4例) では、黄疸 (T.Bil. 2mg/dL以上) が強かった<sup>14)</sup>ことから、黄疸症例に対する経口分枝鎖アミノ酸製剤の有効性は今後検討されなければならない。

## VIII 経口分枝鎖アミノ酸製剤の開始時期と投与方法

経口分枝鎖アミノ酸製剤を高アンモニア血症を伴う代償性肝硬変の時期から投与するのがよいのか、非代償性肝硬変になってから投与すればよいのか、代償期肝硬変における高アンモニア血症の意味するところは、肝硬変早期からみられるアミノ酸不均衡、すなわち、血漿中芳香族アミノ酸濃度の上昇と分枝鎖アミノ酸濃度の減少 (Fischer比の減少) による、生体総蛋白量の減少とアンモニア処理不足の存在である。よって、理論的には高アンモニア血症を伴う代償性肝硬変に、Fischer比を改善する経口分枝鎖アミノ酸製剤を投与する意味は存在する。現在までに、代償性肝硬変に対する経口分枝鎖アミノ酸製剤の長期投与効果をみた報告はない。自験7例の高アンモニア血症を伴う代償性肝硬変に対して、アミノレバン®EN100g/日を2年間にわたり投与した結果、高アンモニア血症は有意に改善 (前 124.8±29.5, 1年後 75.7±37.1, 2年後 91.0±20 μg/mL, P<0.05) したものの、正常域にある Body mass index, 血清アルブ

ミン量などの栄養指標は変化しなかった。今後、代償期肝硬変に対する経口分枝鎖アミノ酸製剤の投与効果を検証していく必要がある。

経口分枝鎖アミノ酸製剤の投与量・投与方法については、通常の食事量と関連する。食事量について、ESPENによる肝疾患のガイドラインでは<sup>15)</sup>、肝性脳症 Grade I~IIでは、非蛋白カロリー 25~35kcal/kg/day, 蛋白質 (急性期は 0.5g/kg/day) 1~1.5g/kg/day (kgとは、理想体重=BMI 22で計算) とされる。経口分枝鎖アミノ酸単独製剤 (リーバクト®3包/日) では、上記の食事量とし、経口分枝鎖アミノ酸複合製剤=肝不全用成分栄養剤 (アミノレバン®EN 100g/日, ヘバン®ED 80g/日) では、カロリー・蛋白量が過剰となることがあるので、食事量を減量する。経口分枝鎖アミノ酸製剤 (単独, 複合とも) は、蛋白取りすぎによる高アンモニア血症に注意が必要である。一般に、非代償性肝硬変患者は食欲不振のため食事量が少なく、肝不全用成分栄養

剤のほうが望ましい。最近、就寝前の経口分枝鎖 脂肪酸の改善に有用と報告されている<sup>16)</sup>。  
アミノ酸製剤服用が、肝硬変患者の蛋白異化と脂

(参考文献)

- 1) 岡上 武、清沢研道：わが国の肝硬変の現状。肝硬変の成因別実態。小林健一編。中外医学社、東京、1-5、1998。
- 2) Sherlock S : Hepatic encephalopathy. Diseases of the liver and biliary system. 11<sup>th</sup> ed., Blackwell, Oxford, 93-109, 2002.
- 3) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al : Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg, 60 : 646-649, 1973.
- 4) 竹越國夫：肝癌の在宅末期医療。日在医会誌, 2 : 39-42, 2000.
- 5) Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al : Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. Am J Gastroent, 99 : 57-63, 2003.
- 6) Everson G. Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. Review Gastroenterol Disord, 4 : S31-S38, 2004.
- 7) 竹越國夫：肝硬変の外来経過観察, 治療, 82 : 2507-2512, 2000.
- 8) 渡邊明治：肝性脳症。日本医師会雑誌, 122 : S115-S120, 1999.
- 9) Muller MJ. Malnutrition in cirrhosis. J Hepatology, 23 : 31-35, 1995.
- 10) Mascarenhas R. New support of branched-chain amino acid supplementation in advanced hepatic failure. Nutrition Reviews, 62 : 33-38, 2004.
- 11) ASPEN board of directors and the clinical guidelines task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 26 : 1SA-138SA, 2002.
- 12) Hasse J, Strong S, Gorman MA, et al : Subjective global assessment : alternative nutrition-assessment technique for liver transplant candidates. Nutrition, 9 : 339-343, 1993.
- 13) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al : Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis : A double-blind, randomized trail. Gastroent, 124 : 1792-1801, 2003.
- 14) 竹越國夫、太田正之、岡田英吉、他：非代償性肝硬変に対する肝不全用経口栄養剤（アミノレバン®EN）の長期投与効果。JJPEN, 14 : 1117-1124, 1992.
- 15) Plauth M, Merli M, Kondrup J, et al : ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr, 16 : 43-55, 1977.
- 16) Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, et al : Effect of oral branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of patients with liver cirrhosis. Hepatol Res, 21 : 199-204, 2001.